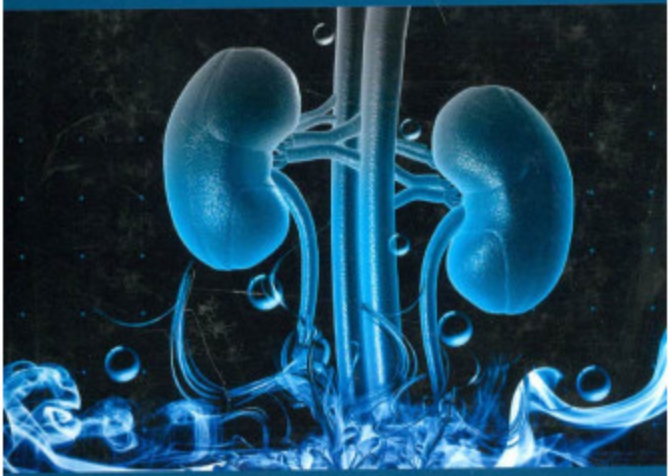
Adrian COVIC

Nefrologie

Manual de buzunar pentru medicul de familie



Colecția NEPHROS 4

Casa Cărții de Știință
DEMIURG

Adrian COVIC

(coordonator)

&

Nefrologie

Manual de buzunar pentru medicul de familie

Colecția *Nephros*, 4

Apare cu supervizarea prof. univ. dr. Adrian Covic.

1. Adrian Covic (coord.), *Hemodializa. Principii teoretice și practice.*
2. A. Covic, G. Mircescu, A. Schiller ș.a., *Ghid de diagnostic și tratament al tulburărilor minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi (TMO-BCR).*
3. Adrian Covic (coord.), *Nefrologie. Principii teoretice și practice.*

Adrian COVIC

(coordonator)

NEFROLOGIE

Manual de buzunar pentru medicul de familie

Casa Editorială *Demiurg*®
Iaşi ✻ 2012

Redactori: Şerban Ardeleanu
Tamara Avasiloaiei

Casa Editorială *Demiurg*®
(acreditată de CNCSIS în 2003, reacreditată 2006 şi în 2010)
✉ Şoseaua Păcurari nr. 68, bl. 550, sc. B, et. 4, ap. 16,
700547 - Iaşi, România
☎ 0232/25.70.33; 0745/37.81.50; 0727/840.275
E-mail: ceddemiurg@gmail.com; ceddemiurg@yahoo.fr
www.librariademiurg.com

Consilier editorial: dr. Alexandrina Ioniță
Director Marketing: Irina Croitoru
(☎ 0740/08.20.05).
Editura răspunde la comenzi în limita tirajului disponibil.

© Casa Editorială *Demiurg*®

Toate drepturile rezervate.
Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă
sau transmisă,
în nicio formă, fără acordul scris al editurii,
fără a intra sub incidența legii drepturilor de autor.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Nefrologie : manual de buzunar pentru medicul de familie / coord.: Adrian Covic. - Iaşi :
Casa Editorială Demiurg, 2012
Bibliogr.
ISBN 978-973-152-252-4

I. Covic, Adrian (coord.)

616.61(075.8)

CUPRINS

Capitolul 1
Tulburările hidroelectrolitice
(A. Covic, M. Apetrii, M. Covic) **15**
1.1. Generalităţi **15**
1.2. Deshidratarea intracelulară **18**
1.3. Deshidratarea extracelulară **24**
1.4. Hiperhidratarea extracelulară **27**
1.5. Hiponatremia **30**
1.6. Hipo- şi hiperkaliemiile **45**

Capitolul 2
Tulburările echilibrului acido-bazic
(M. Covic, A. Covic, Ş. Ardeleanu) **65**
2.1. Acidozele metabolice **66**
2.2. Alcaloza metabolică **71**
2.3. Acidoza/alcaloza respiratorie **74**

Capitolul 3
Nefropatiile glomerulare
(L. Segall, A. Covic) **79**
3.1. Definiţie **79**
3.2. Patogeneză **79**
3.3. Anatomie patologică **80**
3.4. Clasificare **81**
3.5. Sindromul nefritic acut **83**
3.6. Sindromul nefrotic **84**
3.7. Nefropatia cu leziuni minime **94**
3.8. Glomeruloscleroza focală şi segmentară **98**
3.9. Nefropatia membranoasă **104**

3.10. Nefropatia cu IgA 109
3.11. Glomerulonefritele membrano-proliferative 115
3.12. Glomerulonefritele extracapilare .. 121
3.13. Glomerulonefrite secundare post-infecțioase 127

Capitolul 4
Nefropatia diabetică
(G. Veisa, E. Moța, Ş. Ardeleanu, L. Segall) 133
4.1. Definiție 133
4.2. Incidența și prevalența nefropatiei diabetice 134
4.3. Istoria naturală a nefropatiei diabetice. Stadializare 134
4.4. Patogeneza 137
4.5. Screening pentru depistarea nefropatiei diabetice 139
4.6. Diagnosticul nefropatiei diabetice ... 143
4.7. Diagnosticul diferențial 149
4.8. Evoluție. Prognostic 149
4.9. Prevenția și tratamentul nefropatiei diabetice 149

Capitolul 5
Lupusul eritematos sistemic și nefropatia lupică
(L. Florea, L. Segall, A. Covic) 159
5.1. Lupusul eritematos sistemic 159
5.2. Nefropatia lupică (NL) 171

Capitolul 6
Afectarea renală în alte boli autoimune
(D. Siriopol, A. Covic, L. Segall) 179
6.1. Afectarea renală în poliartrita reumatoidă 179
6.2. Afectarea renală în sindromul Sjögren 179
6.3. Afectarea renală în sclerodermie 180

6.4. Afectarea renală în bolile inflamatorii intestinale 181
6.5. Afectarea renală în siclemie 181
6.6. Afectarea renală în bolile tiroidiene 183
6.7. Afectarea renală în sarcoidoză 184
6.8. Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL) 185

Capitolul 7
Vasculitele
(L. Florea, L. Segall, A. Covic) 189
7.1. Vasculitele asociate cu ANCA 191
7.2. Purpura reumatoidă (Schönlein-Henoch) 200
7.3. Crioglobulinemiile 202

Capitolul 8
Sindromul hemolitic şi uremic
(L. Segall, A. Covic) 207
8.1. Clasificare 207
8.2. Manifestări clinice 208
8.3. Explorări paraclinice 208
8.4. Diagnostic diferenţial 209
8.5. Tratament general 209
8.6. SHU tipic 210
8.7. SHU atipic 211

Capitolul 9
Paraproteinemiile
(L. Segall, A. Covic) 215
9.1. Mielomul multiplu 216
9.2. Afectarea renală în mielomul multiplu 220
9.3. Amiloidoza 228

Capitolul 10
Afectarea renală în bolile hepatice
(A. Covic, I. Nistor) 235
10.1. Introducere 235

10 2. Bolile renale asociate infecției cu virusul hepatitei B 236
10.3. Afectarea renală în infecția cu virusul hepatitei C 240
10.4. Sindromul hepato-renal 244

Capitolul 11
Nefropatiile tubulo-interstițiale
(I. Mititiuc) 251
11.1. Definiții 251
11.2. Epidemiologie 253
11.3. Nefritele tubulointerstițiale cronice – trăsături generale 253
11.4. Nefrita interstițială acută (NIA) 274

Capitolul 12
Litiaza reno-urinară
(C. Pricop, I. Nistor) 285
12.1. Epidemiologie 285
12.2. Factori de risc ai litogenezei 285
12.3. Diagnosticul litiazei urinare 286
12.4. Complicațiile litiazei 292
12.5. Tratamentul litiazei 293

Capitolul 13
Infecțiile tractului urinar
(L. Florea, I. Mititiuc, M. Covic) 299
13.1. Definiție 299
13.2. Incidență 301
13.3. Clasificare 301
13.4. Etiopatogenie 304
13.5. Forme clinice 307

Capitolul 14
Bolile genetice renale
(I. Mititiuc, A. Dominte, L. Segall) 331
I. Boala polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă (ADPKD) 331
II. Alte boli genetice 342

Capitolul 15
Hipertensiunea arterială
(Ş. Ardeleanu, L. Voroneanu, L. Segall, A. Schiller, A. Covic) 355
15.1. Epidemiologie 355
15.2. Clasificare 356
15.3. Fiziopatologie 356
15.4. Evaluarea iniţială a bolnavului cu hipertensiune arterială 359
15.5. Tratament 359
15.6. Hipertensiunea arterială secundară bolilor renale 365
15.7. Hipertensiunea arterială malignă 380

Capitolul 16
Insuficienţa renală acută
(A. Covic, A. Schiller, L. Voroneanu, M. Apetrii, S. Hogaş, I. Maftei, L. Tuţă) 389
16.1. Definiţii 389
16.2. Epidemiologie 389
16.3. Clasificare 391
16.4. Fiziopatologie 394
16.5. Diagnosticul leziunii acute a rinichilor 395
16.6. Evoluţie şi prognostic 402
16.7. Tratament 403
16.8. Insuficienţa renală acută secundară sindromului de strivire ("crush syndrome") 411
16.9. Insuficienţa renală acută secundară administrării substanţelor de contrast iodate 412
16.10. Insuficienţa renală acută la substanţe toxice 414
16.11. Febra hemoragică cu sindrom renal (infecţia cu hantavirus) 415
16.12. Afectarea renală în leptospiroză .. 418

Capitolul 17

Boala cronică de rinichi

(A. Covic, M. Onofriescu, M. Apetrii, Ş. Ardeleanu) 421

17.1. Definiţie şi stadializare 421

17.2. Epidemiologie 422

17.3. Progresia bolii cronice de rinichi 422

17.4. Fiziopatologia sindromului uremic 427

17.5. Manifestări clinice 444

17.6. Abordarea terapeutică a pacientului cu boală cronică de rinichi 446

Capitolul 18

Terapii de substituţie a funcţiei renale

Hemodializa

(S. Hogaş, M. Apetrii, D. Siriopol, A. Covic) 463

18.1. Introducere 463

18.2. Momentul iniţierii 463

18.3. Principii fiziologice – mecanismele transportului solviţilor 464

18.4. Aparatul de dializă 466

18.5. Abordul vascular 468

18.6. Prescrierea dializei şi eficienţa acesteia 470

18.7. Complicaţii intradialitice 471

18.8. Metode alternative 472

18.9. Supravieţuire 473

Dializa peritoneală

(L. Segall) 474

18.10. Avantajele, dezavantajele, indicaţiile şi contraindicaţiile dializei peritoneal 474

18.11. Anatomia şi fiziologia peritoneului ca membrană de dializă 478

18.12. Regimurile de dializă peritoneală 479

18.13. Accesul peritoneal 479

18.14. Soluţiile de dializă peritoneală 479

18.15. Dializa peritoneală adecvată 480

18.16. Complicaţiile principale ale dializei peritoneale 480

Alte tehnici de epurare extrarenală
(C. Volovăț, M. Apetrii) 484
Plasmafereza
18.17. Definiție 484
18.18. Indicații 484
18.19. Complicații 485
Dializa hepatică
18.20. Principii generale 493
18.21. Indicații 494

Transplantul renal
(A. Covic, S. Hogaş) 494
Imunologia transplantului
18.22. Imunitatea umorală şi celulară ... 495
18.23. MHC – complexul major de histocompatibilitate 496
18.24. Evaluarea pretransplant 496
18.25. Primitorul 496
18.26. Donatorul 499
18.27. Terapia imunosupresoare 503
18.28. Complicațiile transplantului 508

ANEXE
Anexa 1 - Valori biologice normale 519
Anexa 2 - Ajustarea dozelor de medicamente la pacienții cu insuficiență renală 521

Bibliografie selectivă 529

COLECTIVUL DE AUTORI

- **Mugurel Apetrii**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Şerban Ardeleanu**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Adrian Covic**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Maria Covic**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Ana-Maria Dominte**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon" – *Iaşi*
- **Laura Florea**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Simona Hogaş**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Irinel Maftei**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon" – *Iaşi*
- **Irina Mititiuc**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Eugen Moţa**, Compartimentul Clinic de Nefrologie, Spital Clinic de Urgenţă, UMF – *Craiova*
- **Ionuţ Nistor**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Mihai Onofriescu**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Cătălin Pricop**, Clinica de Urologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Adalbert Schiller**, Spitalul Clinic de Urgenţă, UMF – *Timişoara*
- **Liviu Segall**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Dimitrie Siriopol**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Liliana Tuţă**, Clinica de Nefrologie, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, UMF – *Constanţa*
- **Gabriel Veisa**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Carmen Volovăţ**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon" – *Iaşi*
- **Luminiţa Voroneanu**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*

CAPITOLUL 1

TULBURĂRILE HIDRO-ELECTROLITICE

1.1. GENERALITĂŢI

Apa reprezintă aproximativ 60% din greutatea corpului la bărbaţi şi 50% la femei, fiind repartizată în două compartimente, separate de membrana celulară:

- 2/3 *intracelular*;
- 1/3 *extracelular* repartizată, la rândul său, astfel:
  - sectorul *extravascular* (15 - 20% din apa totală);
  - sectorul *vascular* (volemia) (7-8% din apa totală).

Apa trece liber şi rapid între toate aceste compartimente, ca răspuns la modificările în concentraţie ale solviţilor, menţinând echilibrul între compartimente. În felul acesta, osmolalităţile în toate compartimentele sunt egale.

1.1.1. Fiziopatologia sodiului şi apei

Aportul de apă (1-4 l/zi) este reprezentat de apa ingerată ca atare şi apa din alimente (aprox. 1 l/zi) la care se adaugă apa endogenă (200-500 g/zi) (din oxidarea lipidelor, glucidelor şi proteinelor). *Senzaţia de sete* este declanşată de variaţii de *osmolaritate* (pragul de declanşare a setei este de 300 mOsm/kg apă) cât şi de variaţii *hemodinamice* (în caz de modificări volemice şi tensionale importante).

Eliminarea apei se realizează:

- Extrarenal, prin pierderile insensibile, cutanate şi respiratorii. Acestea reprezintă 650-850 ml/zi;
- Renal, prin formarea urinii.

Eliminările de sodiu sunt :

- *extrarenale* – nereglate, realizate prin transpiraţie, pierderi digestive (sub 20 mEq/l);
- *renale* – ajustabile, prin reabsorbţia reglabilă de sodiu la nivelul tubului contort distal şi a tubului colector cortical (sub influenţa aldosteronului), precum şi la nivelul tubului colector medular; eliminările renale sunt de 150-200 mEq/24h, la un aport normal de sodiu.

În reglarea bilanţului sodat intervin:

- *Receptori:*

a) *localizaţi în celulele juxtaglomerulare* sesizează perturbările în perfuzia renală şi răspund prin modificări în eliberarea reninei şi activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

b) *de joasă presiune (voloreceptorii)* localizaţi în venele mari şi în atriul drept, determină eliberarea factorului natriuretic atrial, care promovează excreţia renală de sodiu şi inhibiţia tonusului simpatic şi inhibă eliberarea de ADH, ceea ce duce la creşterea diurezei.

c) *de înaltă presiune (baroreceptorii)*, localizaţi în aortă şi în sinusul carotidian, stimulaţi de depleţia volumului extracelular, activează sistemul nervos simpatic (SNS) au efect antinatriuretic şi induc eliberarea de ADH. În caz de supraîncărcare sodată, aceşti receptori sunt inhibaţi.

- ***Factori hormonali:***

Hormoni antinatriuretici (activaţi de hipovolemie):

a). Sistemul renină - angiotensină - aldosteron (SRAA).

b). Vasopresina (hormonul antidiuretic) favorizează

retenția de apă și refacerea volemiei și crește reabsorbția sodată la nivelul ansei Henle și a canalului colector.

Hormoni natriuretici (activați de hipervolemie):
a). Factorul natriuretic atrial - peptid sintetizat de miocitele atriale și eliberat ca răspuns la distensia atrială.
- crește natriureza (vasodilatație pe arteriola aferentă);
- inhibă reabsorbția sodate în tubul proximal și tubul colector medular.
- inhibă eliberarea de renină, ADH și aldosteron.
b). Prostaglandinele și bradikininele produc vasodilatație renală, induc excreția de sodiu și apă prin creșterea cantității de sodiu filtrate și prin antagonizarea ADH.

1.1.2. Osmolaritate/osmolalitate

Osmolalitatea este determinată de concentrația totală de solviți într-un compartiment lichidian fiind identică în sectoarele intra și extracelulare: 290 ± 5 mOsmol/kg apă. Osmolaritatea serică poate fi măsurată direct (punctul de îngheț) sau calculată după formula:

Osm (calc) = 2 x (conc sodiu (mEq/l)) + (conc glucoză (mg/dl))/18 + (urea nitrogen din sânge (mg/dl))/2,8

Sodiul rămâne în cea mai mare parte în spațiul extracelular deoarece este pompat în afara celulei de către Na-K-ATP–aza, astfel că adăugarea de sodiu la fluidul extracelular produce ieșirea apei din celulă ducând la reducerea volumului celulei. Când concentrația de sodiu crește, sunt stimulate setea (ducând la aport de apă) și eliberarea de ADH (ducând la retenția de apă de către rinichi).

1.1.3. Gaura osmolală (G. osm.)

Gaura osmolală se defineşte prin diferenţa dintre osmolalitatea măsurată (prin crioscopie) şi osmolalitatea calculată.

G.Osm. = Osm. (măsurată) – Osm. (calculată)

Valori >10 mOsm/l sunt anormale şi sugerează prezenţa unei substanţe exogene. Determinarea unei creşteri semnificative a găurii osmolale poate fi utilă în cazul prezenţei unor compuşi exogeni care nu intră în calcul, dar sunt măsuraţi de laborator ca substanţe osmotic active. Sodiul, glucoza şi ureea nu cresc gaura osmolară deoarece ele afectează atât osmolalitatea calculată cât şi cea măsurată.

1.2. DESHIDRATAREA INTRACELULARĂ

Deshidratarea intracelulară (DIC) este definită prin diminuarea volumului intracelular datorită unui bilanţ hidric negativ în raport cu o hiperosmolalitate plasmatică (>300 mOsm/kg). Traducerea biologică este de obicei *hipernatremia*.

1.2.1. Cauzele deshidratării intracelulare

1.2.1.1. Deshidratarea intracelulară cu hipernatremie poate fi consecinţa pierderilor de apă necompensate, de diferite cauze:

- prin pierderi *cutanate* (arsuri, expuneri la temperaturi excesive), sau pierderi *respiratorii* (polipnee, hiperventilaţie prelungită); în aceste situaţii răspunsul renal este normal, fără poliurie, U/P osmol >1;
- pierderi *renale*: poliurie hipotonă (U/P osmol < 1), poliurie osmotică (diabet zaharat, manitol), diabet

insipid (central determinat de absența completă sau parțială de secreție de ADH) și diabet nefrogenic (caracterizat prin răspuns renal la ADH diminuat sau absent) (tabelul 1);

- pierderi *digestive*: absența poliuriei (U/P osmol >1), diaree osmotică infecțioasă, diaree indusă de lactuloză.

Tabelul 1. Cauzele diabetului insipid.

Cauzele diabetului insipid central	*Cauzele diabetului insipid nefrogenic*
• traumatism hipofizar; • post chirurgical: chirurgia adenoamelor hipofizare; • ischemic; • neoplazic: craniofaringiom, pinealom, metastaze; • granulom hipofizar: sarcoidoză, histiocitoză; • infecțioasă: encefalită, meningită; • idiopatică.	• medicamentos: litium, demeclociclină, amfotericină B; • insuficiență renală: nefropatie interstițială, amiloidoză, sindrom Sjögren, nefrocalcinoză; • alterarea gradientului cortico-papilar: sindromul ridicării obstacolului, tratamente diuretice; • metabolic: hipercalcemie, hipokaliemie; • ereditar: legat de cromozomul X.

1.2.1.2. Deshidratare intracelulară fără hipernatremie

Prezența anormală în plasmă a unui solvit osmotic activ (glucoza, manitolul, etilen glicolul) cu greutate moleculară (GM) joasă, poate genera deshidratare intracelulară fără hipernatremie. Este prezentă *gaura osmolară.*

1.2.2. Fiziopatologie

Bilanțul apei este echilibrat. Setea reglează intrările, iar rinichiul asigură reglarea eliminărilor renale pentru menținerea constantă a osmolalității intra sau extracelulare. Variațiile de osmolalitate plasmatică (de ordinul a 1%) și cele ale volumului plasmatic (între 10-15%) au impact asupra secreției de hormon antidiuretic (ADH). Acesta este produs în hipotalamus (nucleii supraoptici și paraventriculari), stocat și eliberat la nivelul hipofizei posterioară și este cel mai important factor care intervine în concentrarea sau diluția urinii. ADH acționează la nivelul canalului colector, pe receptorii specifici V2, determinând creșterea permeabilității canalelor de apă (prin inserția aquaporinelor 2 la nivelul membranei apicale a celulelor principale). Apa este reabsorbită pasiv în funcție de gradientul cortico-papilar. Când ADH nu este secretat sau când este ineficace, senzația de sete este cea care împiedică survenirea unui bilanț de apă negativ. În clinică situațiile de deshidratare celulară nu survin decât când setea este inoperantă (nou născuți, subiecți comatoși, postoperator, bătrâni, unele boli mintale).

În consecință, un bilanț negativ pentru apă și o hiperosmolalitate, se întâlnesc în:

- *pierderi de apă extrarenală* cutanată sau respiratorie *necompensate;*
- *pierderi de apă la nivel renal* prin absența secreției de ADH sau absența sensibilității renale la ADH;
- anomalii ale centrilor setei sau osmoreceptorilor hipotalamici.

1.2.3. Diagnostic

Semnele clinice sunt mai severe dacă instalarea *hipernatremiei* a fost brutală și sunt aproape absente când natremia este inferioară valorii de 160 mmol/l.

Predomină semnele neurologice: iritabilitate, confuzie, stupoare, crize epileptice, comă. Uneori pot apărea semne de focalizare, datorate hemoragiilor sau trombozelor intracerebrale, febră de origine centrală, senzația de sete intensă, uscăciunea mucoaselor.

Semnele biologice se caracterizează prin osmolalitate plasmatică crescută (> 300 mOsm/kg apă), hipernatremie (Na^+ >145 mmol/l).

Diagnosticul etiologic

a). Hipernatremie

- în caz de *deshidratare globală* (deficit de sodiu şi apă cu deficitul de apă mai pronunțat decât deficitul de sodiu) este utilă măsurarea natriurezei.
  - pierderi extrarenale (Na urinar <10 mmol/l): transpirații excesive, gastro-enterite.
  - pierderi renale (Na urinar >50 mmol/l): alimentație parenterală prost condusă, sindrom de ridicare a obstacolului renal (litiază renală), coma hiperosmolară a diabeticului.
- în caz de *deshidratare intracelulară izolată* (sector extracelular normal) măsurarea diurezei este utilă diagnosticului.
  - pierderi renale: diabet insipid central sau diabet nefrogenic.
  - pierderi extrarenale: la nivel pulmonar în caz de ventilație artificială, traheotomie.
- în caz de *hiperhidratare extracelulară asociată cu deshidratare intracelulară* (exces de sodiu şi apă cu exces de sodiu superior celui de apă) trebuie căutată o cauză iatrogenă: aport excesiv de NaCl, manitol.

b). Sindrom poliuro-polidipsic: determinarea osmolității urinare.

- osmolalitate urinară crescută (>300 mmol/l): poliurie *osmotică*. Se va cerceta glucozuria, glicemia şi ureea plasmatică

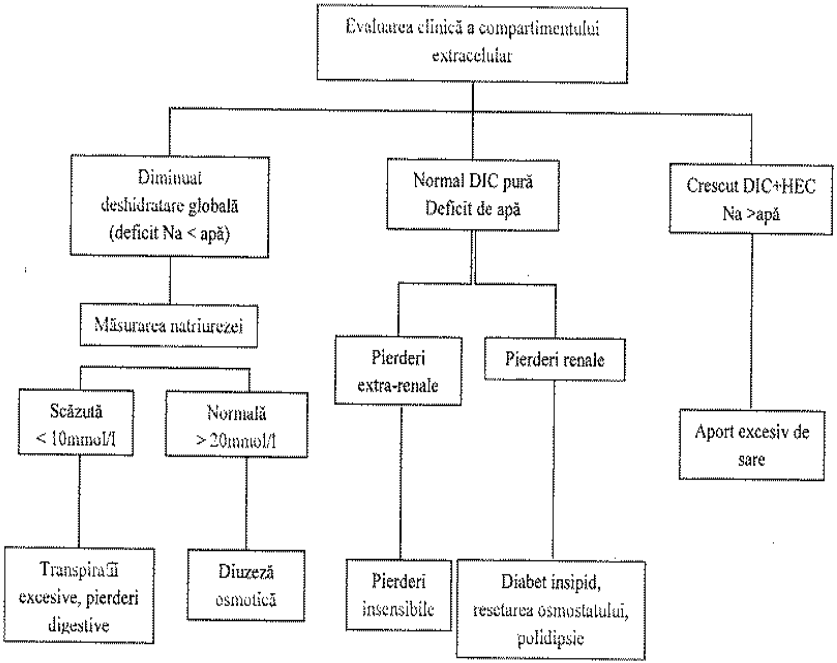


Figura 1. Algoritm de investigare a hipernatremiei.

- osmolalitate urinară scăzută (< 300 mmol/l, frecvent < 100 mmol/l): poliurie *insipidă.*

Afirmarea diagnosticului de diabet insipid impune probe specializate: testul de restricție hidrică timp de 12-18 ore (induce hiperosmolaritate şi stimulează secreția de ADH) sau injecția de ddAVP *(Minirin®).*

**Diabet insipid nefrogen complet:* osmolalitatea urinară nu se modifică pe durata probei. Dacă *tulburarea este parțială*, osmolalitatea urinară creşte mai puțin decât la subiectul normal, dar nu se modifică după injecția de ADH endogen (Minirin®).

**Diabet insipid central complet:* osmolalitatea urinară creşte doar după injecția de ADH endogen. Dacă diabetul insipid este *parțial,* osmolalitatea urinară creşte mai puțin decât la subiectul normal şi creşte mai mult după injecția de ADH endogen.

1.2.4. Tratamentul deshidratării intracelulare

a). *Etiologic* - atunci când este posibil;
b). *Simptomatic* - adaptat în funcție de starea de conştiență a pacientului şi de starea de hidratare a compartimentului extracelular;

În caz de *hipernatremie acută* simptomatică natremia poate fi scăzută prudent cu 1 mmol/ l/h până la valoarea de 145 mmol/l (nu mai mult de 12 mmol/l pe zi pentru a nu induce edem cerebral). Dacă hipernatremia este veche, viteza de corecție nu trebuie să depăşească 10 mmol/l pe zi pentru a nu induce edem cerebral şi convulsii.

Cantitatea de apă administrată se calculează după formula:

$$\textit{Deficitul de apă} = 60\% \times G \times [(\textit{natremia}/140) - 1]$$

Apa poate fi administrată:

- apă pură pe cale orală sau pe sondă gastrică;

- soluție glucozată 5% sau 2,5% pe cale intravenoasă;
- soluție de NaCl hipoosmolară 4,5%.

Situații particulare:
- deshidratare globală cu colaps cardio-vascular - aport de soluții macromoleculare până la stabilizare hemodinamică apoi soluție salină;
- deshidratare intracelulară pură - apă pură pe cale orală;
- hiperhidratare extracelulară - corectarea cauzei, diuretice şi apă pură;
- diabet insipid central - Minirin®;
- diabet nefrogenic – tratament etiologic; se pot tenta diuretice tiazidice.

1.3. DESHIDRATAREA EXTRACELULARĂ (DEC)

1.3.1. Definiție: diminuarea volumului compartimentului extracelular (sub 20% din greutatea corporală), pe seama celor două sectoare: vascular şi interstițial. Se produc pierderi iso-osmotice de sodiu şi apă, iar bilanțul sodat este negativ. Dacă DEC este pură, osmolalitatea EC este normală (285 mosmol/kg) şi volumul sectorului intracelular este neschimbat (natremia este normală).

1.3.2. Cauzele deshidratării extracelulare

1.3.2.1. Pierderile extrarenale (natriureza adaptată <20 mmol/24h) pot fi:

- *digestive*: vărsături prelungite, diaree severă, aspirații digestive necompensate, fistule digestive, abuz de laxative;
- *cutanate*: transpirații importante (febră prelungită, exercițiu fizic intens), exsudație cutanată (arsuri întinse, dermatoză buloasă difuză), anomalie calitativă a transpirației (mucoviscidoză).

1.3.2.2. Pierderile renale (natriureză neadaptată >20 mmol/24h):

- *maladie renală intrinsecă*: nefropatie interstițială cronică - polichistoză renală, nefronoftizie, pielonefrită cronică, BCR terminală cu ocazia unui regim desodat, sindromul ridicării obstacolului;
- *maladie extrarenală*: poliurie osmotică - diabet zaharat decompensat, perfuzie cu manitol, hipercalcemie, utilizarea diureticelor, insuficiența suprarenală acută.

1.3.2.3. Pierderi în al treilea sector: peritonite, pancreatite acute, ocluzii intestinale sau rabdomiolize traumatice.

1.3.3. Fiziopatologie

Pierderea de sodiu şi apă în cantitate izoosmotică antrenează o diminuare a volumului compartimentului extracelular fără modificări de osmolalitate şi deci fără modificări de volum intracelular. Osmolalitatea plasmatică şi natremia sunt normale.

1.3.4. Diagnostic

1.3.4.1. Semne clinice:

Afectarea sectorului vascular:	*Afectarea sectorului interstițial*
hTA ortostatică	pierdere moderată în greutate
tahicardie compensatorie reflexă	pliu cutanat
şoc hipovolemic (pierderile >30%)	uscăciunea pielii în axile
aplatizarea venelor superficiale	sete (mai puțin marcată comparativ cu deshidratările intracelulare)
scăderea presiunii venoase centrale	
oligurie; urini concentrate	

1.3.4.2. Semne biologice:

Reflectă contracția sectorului plasmatic; nu avem semne biologice care să reflecte contracția sectorului interstițial. Semne de hemoconcentrație:

- creşterea proteinelor (>75g/l);
- creşterea hematocritului (>50%) (exceptând situațiile de hemoragie);
- insuficiență renală funcțională (hipoperfuzia renală): creşterea creatininei, ureei, uricemiei, natriureză scăzută (UNa <20 mmol/24h); în caz de DEC de cauză extrarenală, alcaloză metabolică „de contracție".

1.3.4.3. Diagnostic etiologic

- Pierderi sodate extrarenale:
  - oligurie;
  - UNa <20 mmol/24h;
  - urini concentrate (raport uree U/P > 10, raport creatinină U/P>40, osmolalitate urinară >500 mosmol/kg).
- Pierderi sodate renale:
  - diureză normală sau crescută;
  - UNa >20 mmol/24h;
  - urini neconcentrate (raport uree U/P <10, raport creatinina U/P <20).

1.3.5. Tratament (simptomatic+etiologic+preventiv)

1.3.5.1. Tratamentul simptomatic se bazează pe aportul de NaCl:

- Oral: prin creşterea aportului de sare de masă (supe sărate, tablete de NaCl);
- Parenteral intravenoasă: aportul sodat trebuie să fie izotonic sub formă de soluție salină 9 g/l NaCl. Utilizarea bicarbonatului de sodiu izotonic 14‰ este rezervată situațiilor de acidoză asociată.

Deficitul EC poate fi apreciat prin formula:
Pierderea în G = 20% G actuală x [(Ht actual/0,45) -1]

Cantitatea de sodiu de administrat poate fi estimată aproximativ prin pierderea în greutate (1kg greutate este egal cu aproximativ 1 l soluție salină 9 g/l). Viteza de administrare este variabilă, în general 1-2 l în primele șase ore, și trebuie adaptată la funcția miocardică și strict supravegheați parametrii clinici (presiune arterială, puls, diureză, auscultație pulmonară). La aportul zilnic de 1,5 l se adaugă 300 cc pentru fiecare grad de temperatură peste 37°C.

1.3.5.2. Tratament etiologic

Se instituie imediat după tratamentul simptomatic:

- oprirea tratamentului diuretic,
- instituirea tratamentului cu mineralocorticoizi, a insulinoterapiei,
- tratament de încetinire a tranzitului,
- corecția unei hipercalcemii.

1.3.5.3. Tratamentul profilactic

Se impune respectarea următoarelor reguli:

- utilizarea prudentă a diureticelor la pacienții vârstnici;
- menținerea unui regim normosodat în caz de nefropatie interstițială cronică și în cursul insuficienței suprarenale cronice, în absența insuficienței cardiace.

1.4. HIPERHIDRATAREA EXTRACELULARĂ

Se definește prin creșterea volumului compartimentului extracelular, în particular a sectorului interstițial, care se traduce prin edeme generalizate. Se produce o retenție izo-osmotică de sodiu și apă și traduce un bilanț sodat pozitiv.

1.4.1. Cauzele hiperhidratării extracelulare:

- Cele mai frecvente cauze sunt: insuficiența cardiacă, ciroza ascitogenă, sindromul nefrotic;
- Anumite boli renale primitive: glomerulonefrite acute, insuficiența renală acută și cronică (diminuarea cantității de sodiu filtrate) când regimul alimentar este prea bogat în sare;
- Cauze diverse: hipoproteinemii secundare denutriției sau enteropatiilor exsudative, vasodilatație periferică excesivă (fistulă arterio-venoasă, maladia Paget, sarcina, tratamente vasodilatatoare).

1.4.2. Fiziopatologie

În producerea edemelor generalizate pot interveni mai multe mecanisme:

- Diminuarea presiunii oncotice intracapilare:
  Volumul sectorului plasmatic este puțin sau deloc crescut. Trecerea apei și sodiului spre sectorul interstițial antrenează o hipovolemie eficace responsabilă de o reabsorbție crescută de sodiu prin rinichi.
  Ex: hipoproteinemie severă secundară: unei insuficiențe de sinteză (insuficiență hepatocelulară), de aport (caşexie) sau pierderii digestive sau renale.
- Creşterea presiunii hidrostatice intracapilare:
  Cele două sectoare, interstițial și plasmatic, sunt crescute de volum.
  Ex: insuficiență cardiacă, retenție de sare de origine primitiv renală.
- Mecanisme combinate: în caz de insuficiență cardiacă congestivă, hipovolemia eficace indusă prin diminuarea volumului de ejecție sistolică antrenează o retenție renală de sodiu având drept scop majorarea volumului de ejecție. În caz de ciroză, edemele sunt consecința unui obstacol venos

post-sinusoidal pe de o parte, şi o vasodilatație splahnică responsabilă de hipovolemia eficace pe de altă parte.

1.4.3. Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este esențialmente clinic.

Creşterea rapidă a volumului sectorului vascular poate avea consecințe clinice potențial grave (edem pulmonar acut - EPA). Creşterea volumului sectorului interstițial se traduce prin formarea progresivă de edeme.

Semne clinice: edeme periferice generalizate, declive, albe, moi, indolore, cu semnul godeului. Aceste edeme pot interesa şi seroasele (revărsat pericardic, pleural, ascită) şi sectorul interstițial pulmonar (EPA);semne de umplere a sectorului vascular care asociază o creştere a presiunii arteriale şi un tablou de edem acut al plămânului;câştig în greutate.

Semnele biologice sunt sărace deoarece semnele de hemodiluție (hematocrit scăzut, hipoproteinemie) sunt inconstante şi nici un semn biologic nu reflectă volumul sectorului interstițial.

Diagnosticul etiologic: context + examen clinic.

1.4.4. Tratament

- **Simptomatic**: inducerea unui bilanț sodat negativ cu un regim alimentar desodat (< 2g/24h) asociat cu o reducere moderată a aporturilor hidrice. Repausul la pat (diminuarea hiperaldosteronismului) poate fi util în caz de sindrom edematos important
- Diuretice cu acțiune rapidă:

- ***Diuretice de ansă*** (furosemid, bumetanid) inhibă co-transportul apical Na^+ K^+ $2Cl^-$. Acțiunea lor

este rapidă (1-4 minute pe cale iv, în jur de 30 min po, max 4-6 ore) şi proporţională cu doza utilizată.

- ***Diuretice tiazidice*** (hidroclorotiazida) care acţionează pe tubul contort distal inhibând co-transportul Na^+Cl^-. Ele sunt mai puţin eficace decât diureticele de ansă, dar au o durată de acţiune mai lungă.
- ***Diureticele „economizatoare de potasiu"***: amiloridul şi antialdosteronicele de tip spironolactonă pot fi utilizate în asociere cu diureticele precedente în caz de edeme rezistente.

- **Tratament etiologic.** În cazurile în care retenţia renală de sodiu este secundară, obiectivul este restabilirea unei volemii eficace normale: creşterea debitului cardiac în cursul insuficienţei cardiace congestive, şunt porto-cav în ascita ciroticilor, perfuzie de macromolecule (albumină) înaintea injecţiei de diuretice în cursul edemelor nefrotice rezistente. În insuficienţa cardiacă evoluată se poate recurge la hemodiafiltrare.

1.5. HIPONATREMIA

1.5.1. Definiţie

Hiponatremia este definită printr-o concentraţie a sodiului plasmatic mai mică de 135 mEq/l; tulburarea devine manifestă clinic la valori sub 130 mEq/l. În majoritatea cazurilor hiponatremia este cauzată de o insuficientă excreţie renală de apă, în prezenţa aportului continuu de apă.

Hiponatremia şi hipoosmolalitatea sunt obişnuit **sinonime**, exceptând următoarele situaţii:

- ***hiperproteinemiile importante*** (mielom, maladia Waldenstrom) sau marile ***hiperlipidemii***. Apa plasmatică este redusă, lipidele şi proteinele

ocupând o parte mai importantă din volumul plasmatic (1 ml/1 g proteine). Concentrația de sodiu în apa plasmatică este nemodificată, dar este redusă dacă este măsurată în volumul total de plasmă.

- ***hiponatremia izoosmotică*** produsă prin adiția în spațiul extracelular a unui fluid izotonic, dar fără sodiu (folosirea soluțiilor de spălare cu glicină sau sorbitol în timpul TUR-P.
- ***hiperglicemiile instalate brusc şi netratate, sau după administrarea de manitol.***

1.5.2. Fiziopatologie

Hiponatremia cu hipoosmolalitate determină *hiperhidratare intracelulară*.

Prezența unei **hipoosmolalități semnificative** indică totdeauna un **exces de apă** față de solviți în lichidul extracelular şi **un exces de apă totală** în organism față de cantitatea totală de solviți.

În producerea hiponatremiei sunt implicate trei mecanisme:

- secreția persistentă de hormon antidiuretic (ADH);
- ingestia continuă, uneori importantă, de apă;
- tulburare în diluția urinii (formarea de urini hipertonice (U/P osmol = 1,5) sau aproape izotonice (U/P=1)).

1.5.3. Diagnostic:

A). Semne clinice:

- **digestive**: greață, vărsături, repulsie pentru apă (în caz de hiponatremie cu volum extracelular normal sau crescut), sau sete (în caz de deshidratare extracelulară asociată);
- **neuropsihice**: confuzie, fasciculații musculare, crampe, uneori delir, agitație, comă, sau convulsii

generalizate mai importante în hiponatremia severă şi instalată rapid.

Hiponatremia acută: debut sub 48h; simptomatogie dependentă de valoarea sodiului (moderată sau severă)

Hiponatremia cronică: debut peste 48h; manifestări clinice absente sau minore (creierul se adaptează la hipo-osmolalitate.

B). Semne biologice:
- osmolalitate plasmatică diminuată (Posm < 270mosm/kg)
- hiponatremie

1.5.4. Stările hiponatremice

Pot fi cel mai bine evaluate prin aprecierea volumului fluidului extracelular. *Hiponatremia* poate evolua cu:

- sodiu total scăzut (hipovolemie)
- sodiu total crescut (hipervolemie)
- sodiu normal (euvolemie)

1.5.4.1. Hiponatremia cu hipovolemie (sodiu total scăzut) Reprezintă 20% din hiponatremiile diagnosticate în spital. Atât apa cât şi sodiul sunt scăzute, dar proporţional, s-a pierdut mai mult sodiu decât apă. Aceste pierderi pot fi:

Pierderi extrarenale de sodiu (sodiu urinar frecvent <10 mEq/l):

- pierderi gastrointestinale (diaree, vărsături, pancreatită, ocluzie intestinală);
- pierderi cutanate (transpiraţii, arsuri);
- hemoragii.

Cea mai obişnuită cauză asociată cu hiponatremia este reprezentată de pierderile digestive, prin vărsături, cu ingestie concomitentă de apă.

Pierderi renale de sodiu (sodiu urinar >20 mEq/l.):

- diuretice (cauză frecventă) – în special tiazidice (blochează abilitatea rinichiului de a produce o urină diluată; sunt contraindicate la toți pacienții cu hiponatremie, inclusiv la cei cu stări edematoase);.
- diureza osmotică (glucoză, uree, manitol);
- insuficiență mineralocorticoidă;
- nefrita care pierde sare (nefrita interstițială, boala chistică medulară și parțial obstrucția tractului urinar).

1.5.4.2. Hiponatremia euvolemică reprezintă forma cea mai obișnuită (35%) din hiponatremiile întâlnite la pacienți spitalizați și rezultă din:

- excreția renală insuficientă de apă;
- în prezența aportului continuu de apă.

Incapacitatea de excreție a apei libere (cauza cea mai comună a hiponatremiei), poate să apară în următoarele condiții:

- sindromul de secreție inadecvată de ADH (SIADH);
- diuretice;
- hipotiroidism;
- deficiența în glucocorticoizi;
- droguri;
- stări emoționale, durere;
- insuficiența respiratorie;
- respirație în presiune pozitivă;
- polidipsie primară.

Sindromul de secreție inadecvată de ADH (SIADH)

Acest sindrom apare în condițiile în care, în ciuda diminuării concentrației serice a sodiului, secreția de ADH persistă și continuă aportul de apă; aceasta va fi reținută și natremia va scădea.

Mecanismele SIADH:

- creştere anormală în producţia hipotalamică de ADH;
- producţie ectopică de ADH tumoral;
- efect ADH–like asupra tubului colector, a unor substanţe exogene (medicamente);
- potenţarea de către unele droguri a efectului tubular renal a ADH.

SIADH se poate întâlni în situaţii variate:

- boli ale SNC (infecţii, tumori, AVC ischemic sau hemoragic, traumatisme cerebrale);
- boli pulmonare (pneumonie bacteriană, insuficienţă respiratorie acută, TBC pulmonară);
- neoplazii;
- sindroame emetizante importante;
- status postoperator;
- droguri: amitriptilină, carbamazepină, clorpropamidă, clofibrat, ciclofosfamidă, vincristină, haloperidol, narcotice, nicotină, tioridazină.

Criteriile de diagnostic ale SIADH:

- hiponatremie hipotonică;
- osmolalitate urinară peste 100 mOsmol/kg;
- absenţa depleţiei volumului extracelular;
- tiroidă normală, funcţie adrenală normală;
- funcţie cardiacă, hepatică şi renală normale;
- echilibrul acido-bazic normal;
- ***semne biologice cu valoare diagnostică:***
  - scăderea marcată a uricemiei (<140 μmoli/l);
  - scăderea ureei sangvine (<2 μmoli);
  - aceste modificări sunt provocate de diminuarea reabsorbţiei tubulare a acestor substanţe;
  - debitul filtrării glomerulare (DFG) este normal sau uşor crescut.

O situaţie particulară a SIADH este eliberarea ADH

în condițiile în care este coborât pragul de sensibilitate a osmostatului (*resetarea osmostatului*). Concentrația sodiului plasmatic rămâne stabilă între 125-135 mEq/l iar probele de diluție și concentrație ale urinii sunt normale. Sindromul, întâlnit în malnutriție, TBC, alcoolism, nu necesită terapie specifică, ci doar terapia bolii de fond.

Alte cauze de hiponatremie hipoosmolară sunt situațiile în care hiponatremia poate apare în ciuda supresiei eliberării de ADH și anume:

Polidipsia primară este observată la anxioși, femei de vârstă medie, pacienții care consumă droguri antipsihotice, cu leziuni hipotalamice) care afectează direct centrul setei. În unele dintre aceste cazuri aportul de apă depășește 10-15 l/zi și poate apare hiponatremia, chiar dacă urina eliminată este maximal diluată.

Insuficiența renală severă – excreția crescută de solviți per nefron funcțional induce diureză osmotică ce este responsabilă pentru incapacitatea de a dilua urina. Această incapacitatea de excreție a apei libere poate duce la retenția de apă ingerată și dezvoltarea hiponatremiei. Deși retenția de apă va scădea osmolaritatea serică, aceasta va fi contrabalansată cel puțin în parte de creșterea ureei sangvine. Osmolaritatea serică măsurată poate fi normală sau chiar crescută.

Scăderea marcată a aportului de solviți combinat cu aport crescut de apă (dieta cu pâine și ceai și consumul excesiv de bere)

Pacienții vârstnici prezintă o abilitate diminuată în excreția excesului de apă și pot dezvolta hiponatremie la o dietă cu o cantitate redusă de solviți (aport redus de proteine și NaCl). Diagnosticul necesită anamneză corectă privind conținutul dietei și măsurarea excreției osmolale în urina din 24 h, care este redusă în aceste cazuri. Hiponatremia se corectează dacă cantitatea de solviți din dietă este crescută prin creșterea proteinelor și a NaCl și prin scăderea aportului de apă.

Hiponatremia care apare la pacienții mari băutori de bere este o problemă similară: aport mare de lichid, cu o cantitate mică de solviți.

1.5.4.3. Hiponatremia hipervolemică (sodiu total crescut) Reprezintă aproximativ 20% din pacienții hiponatremici spitalizați. Se întâlnește în următoarele situații:

- insuficiența cardiacă congestivă;
- ciroza hepatică;
- sindromul nefrotic.

Edemul este prezent constant. ***Elementul comun este scăderea volumului intravascular "eficace"*** care stimulează eliberarea de vasopresină, ducând la retenția de apă, în ciuda creșterii globale de sodiu și apă. Pacienții hiponatremici cu stări edematoase au o retenție renală anormală atât pentru sodiu (producând supraîncărcare volemică extracelulară și edeme), cât și pentru apă (producând hiponatremie). În stările edematoase, concentrația sodiului urinar este frecvent scăzută (<10 mEq/l) deoarece rinichiul reține anormal sodiul.

Insuficiența renală cronică avansată sau insuficiența renală acută pot conduce la hiponatremie hipervolemică în condițiile reducerii semnificative a ratei de filtrare glomerulară.

În rezumat cauzele majore ale hiponatremiei pot fi grupate astfel:

Tulburări în care ADH este crescut

- Depleția volumului circulant eficace: a) depleție de volum adevărată; b) insuficiență cardiacă; c) ciroză; d) diuretice tiazidice;
- Sindromul secreției inadecvate de ADH, incluzând și resetarea osmostatului;
- Modificări hormonale: a) insuficiență adrenală; b) hipotiroidism; c) sarcină.

Tulburări în care ADH poate fi supresat adecvat

- Insuficienţa renală severă;
- Polidipsia primară, incluzând consumul de ecstasy;
- Potomania băutorilor de bere.

Hiponatremia cu osmolalitate plasmatică normală sau crescută

- Osmolalitate plasmatică crescută: a) hiperglicemia; b) manitol;
- Osmolalitate plasmatică normală: a) pseudohiponatremia; b) hiperlipidemia; c) hiperproteinemia;
- Soluţii de glicină.

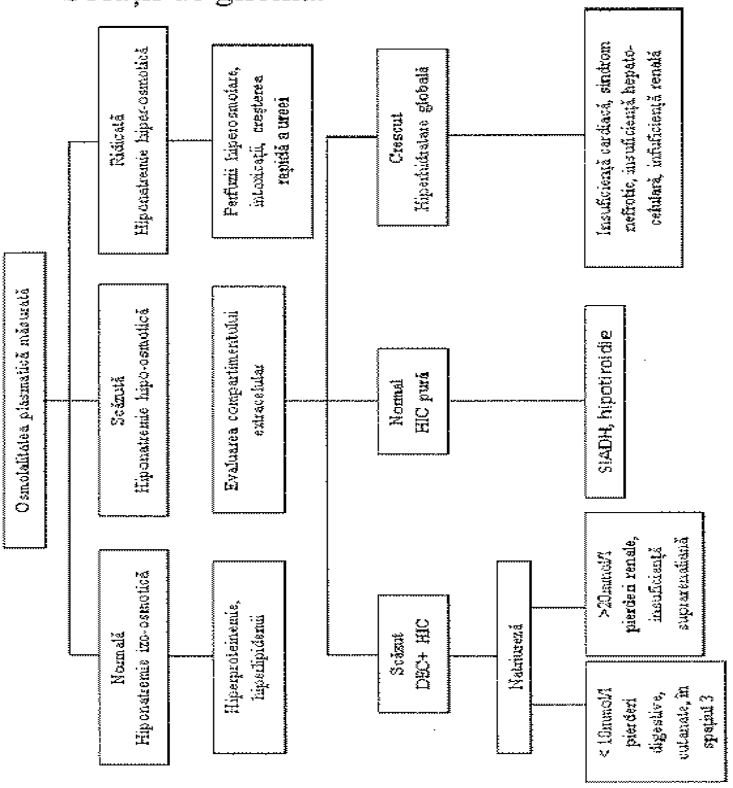


Figura 2. Algoritm de diagnostic al hiponatremiei.

1.5.5. Diagnosticul hiponatremiei

Diagnosticul hiponatremiei se bazează pe combinarea datelor din anamneză, examenul fizic, teste adecvate de laborator şi la anumiţi pacienţi răspunsul la expansiunea volemică cu solutie izotonă. Hiponatremia poate evolua în prezenţa unui status hipovolemic, normovolemic sau hipervolemic. De aceea sunt evaluate datele anamnestice şi clinice atât de depleţie de volum ale fluidului extracelular cât şi de supraîncărcare de volum.

Date de laborator

Trei teste de laborator aduc informaţii importante pentru diagnosticul diferenţial al hiponatremiei :

- Osmolalitatea serică;
- Osmolalitatea urinară;
- Concentraţia sodiului urinar.

Osmolalitatea serică (variază normal între 275-290 mOsmol/kg) este redusă la majoritatea pacienţilor hiponatremici. Osmolalitatea crescută sau normală este prezentă în două situaţii: hiperglicemiile importante şi insuficienţa renală avansată. O valoare scăzută a osmolalităţii serice măsurată permite excluderea pseudo-hiponatremiei sau a hiponatremiei cu creşterea tonicităţii.

Osmolalitatea urinară – variaţiile acesteia joacă un rol central în reglarea osmolalităţii plasmatice şi a hiponatremiei şi sunt mediate de osmoreceptorii hipotalamici care influenţează atât setea cât şi secreţia de ADH. Hiponatremia însoţită de hipoosmolalitate ar trebui să suprime eliberarea de ADH ducând la excreţia unei urini maximal diluată şi scăderea Osm urinare sub 100 mOsmol/kg. În acest caz hiponatremia are, cel mai probabil, drept cauză un aport de apă care depăşeşte capacitatea excretorie normală (ex: polidipsia primară). De cele mai multe ori însă Osm urinară este crescută ceea ce că hiponatremia este rezultatul incapacităţii rinichiului de a excreta apa. Lipsa supresiei

eliberării de ADH, secundară hipovolemiei sau SIADH sunt dintre cele mai frecvente cauze ale acestei situații.

Alte stări hiponatremice cu osmolalitate urinară sub 100 mOsmol/kg sunt malnutriția, potomania băutorilor de bere şi resetarea osmostatului.

Concentrația sodiului urinar.

- Sodiu urinar scăzut (<25 mEq/l) datorită unei reabsorbții proximale crescute de sodiu se întâlnesc în insuficiența cardiacă congestivă, sindromul nefrotic sau ciroza hepatică (exceptând situațiile de pierdere de sodiu secundare terapiei cu diuretice).
- Sodiu urinar peste 40 mEq/l - SIADH şi mai puțin frecvent în insuficiența adrenală sau cerebral salt-wasting (CSW).
- Sodiu urinar cu valoare intermediară (de exemplu 35 mEq/l) poate fi întâlnit atât în hipovolemia adevărată (nu insuficiența cardiacă sau ciroză) cât şi în SIADH astfel infuzia de soluție salină poate clarifica diagnosticul. La pacientul hipovolemic, soluția salină va suprima stimulul hipovolemic de eliberare a ADH, favorizând excreția unei urini diluate, cu corecția hiponatremiei. La pacientul cu SIADH, ADH este eliberat independent de statusul volemic şi osmolalitatea urinară rămâne crescută.

Hiponatremia la vârstnici

Este tulburarea electrolitică cea mai frecventă la pacienții vârstnici (peste ¼ din pacienții vârstnici spitalizați).

Mecanisme posibil implicate:

- capacitatea scăzută de excreție a apei,
- intoxicația cu apă în condițiile terapiei cu diuretice; la această anomalie contribuie: depleția de volum, depleția de potasiu, inhibiția abilității

de diluţie a urinii. De menţionat că drogurile *diuretice şi AINS pot avea un efect aditiv* în apariţia hiponatremiei la vârstnici.

- secreţia crescută de ADH (în absenţa stimulilor recunoscuţi pentru secreţia de ADH).

Hiponatremia hipervolemică este întâlnită de asemenea la vârstnici, insuficienţa cardiacă fiind cauza obişnuită a acestei tulburări.

CSW (cerebral salt waisting) este un sindrom caracterizat prin pierdere de sodiu asociat cu o leziune intracraniană şi care poate duce la hiponatremie. Este important de a face diagnosticul diferenţial cu SIADH cu care are multe elemente comune. CWS se caracterizează prin natriureză şi hipovolemie care poate antrena insuficienţă renală funcţională. Tratamentul constă în umplere volemică cu soluţie salină.

1.5.6.Tratament

1.5.6.1. Tratamentul hiponatremiei se va conduce ţinând cont de:

- statusul volemic al pacientului;
- gradul hiponatremiei;
- severitatea simptomelor;
- durata instalării hipoosmolalităţii.

1.5.6.2. Obiectivele tratamentului hiponatremiei:

- corectarea atentă a concentraţiei sodiului seric faţă de normal;
- corectarea oricărei perturbări în volumul fluidelor extracelulare;
- decelarea şi tratarea cauzei care a dus la excreţia renală deficitară de apă.

Cantitatea de apă în exces este estimată după formula:

Apa în exces = 60% G x [(Natremia /140) – 1]

În planul terapeutic al pacientului hiponatremic trebuiesc luate în considerare următoarele aspecte:

- metoda optimală de creştere a concentraţiei sodiului seric, care variază după cauza hiponatremiei;
- estimarea deficitului de sodiu, dacă sodiul urmează a fi administrat;
- rata optimală de corecţie.

Metode de creştere a sodiului seric:

- tratamentul afecţiunii de fond, dacă este posibil;
- restricţie de lichide;
- administrarea orală sau intravenoasă de clorură de sodiu la pacienţii cu depleţie de volum reală şi/sau insuficienţă adrenală şi la unii pacienţi cu SIADH.
- administrarea de antagonişti ai receptorilor de vasopresină care produc o diureză selectivă pentru apă, fără afectarea excreţiei de sodiu şi potasiu. Creşterea pierderilor de apă liberă tinde să corecteze hiponatremia.

1.5.6.3. Hiponatremia acută simptomatică

Pacienţii cu hiponatremie severă, simptomatică (stupoare, comă, convulsii), necesită ***monitorizarea în unitatea de urgenţă.***

Creşterea sodiului prin terapia i.v. se face prin administrarea de sodiu în soluţii mai concentrate decât fluidele din organism. În hiponatremia acută, tratamentul iniţial ar trebui să fie făcut cu soluţie salină 3% administrat 1-2 ml/kg/h pentru a creşte Na seric cu aproximativ 1-2 mmol/l/h, în primele 2-3 ore, urmat apoi de o corecţie mai lentă (de exemplu, creşterea cu 0,5 mmol/l/h) având ca obiectiv o creştere a Na seric care să nu depăşească 10-15 mmol/l/24h.

Se poate exprima:

Cantitatea de Na (mmol/l) eliberată pe unitate de vol = [(Na infuzat - Na seric) x vol infuzat] / apa totală + volumul infuzat

Exemplu: pacient de 70 kg, **Natremia = 110 mmol/l**
Apa totală = 0,6 x 70 = 42 l
După această formulă:
1 l de soluție izotonică (154 mmol/l) va crește Na cu puțin **peste 1** mmol /l:
(154 - 110) x 1 /(42 + 1),
1 l de soluție salină de 3% (513 mmol/l) va crește Na cu **peste 9** mmol/l:
(513 – 110) x 1 / (42 + 1)

Se pornește de la considerațiile că Na este distribuit în toată apa din organism și că nu se pierde și nu se câștigă nici Na, nici apă decât ceea ce este perfuzat. (Această formulă este orientativă, volumul de distribuție în care sodiul administrat se repartizează este mai mic decât apa totală, depinzând de rata schimburilor solviților intracelulari. Nu s-au luat în calcul sodiul și apa pierdută prin urină în timpul tratamentului. De aceea Na seric trebuie verificat frecvent în timpul tratamentului).

Dacă sunt prezente fenomene neurologice severe (convulsii, obnubilare, comă), NaCl 3% poate fi infuzată cu un ritm de 4-6 ml/kg corp/oră cu monitorizarea electroliților serici. O rată mai lentă de corecție în 24 ore ar trebui indicată pentru pacienții cu risc de mielinoliză (pacienți cu hipokaliemie, malnutriție, alcoolism, boală hepatică sau arsuri).

Corecția rapidă a hiponatremiei se impune în anumite circumstanțe:

- la pacientul depletizat (după diuretice sau pierderi gastro-intestinale) prin administrarea de soluție izotonică.
- la pacienții cu BCR hemodializați, cu un dializat cu o concentrație mai mare de sodiu: de exemplu, o concentrație de sodiu în dializat de 145 mEq/l

poate creşte sodiul plasmatic de la 110 la 130 mEq/l în patru ore. Aceşti pacienţi pot fi parţial protejaţi împotriva demielinizării osmotice, deoarece îndepărtarea concomitentă a ureei tinde să scadă osmolalitatea plasmatică.

Pacienţii hipovolemici vor primi soluţii saline izotonice pentru înlocuirea volumului intravascular, corectând astfel cauza eliberării de vasopresină.

Tratamentul hiponatremiei secundară diureticelor tiazidice constă în oprirea diureticelor şi liberalizarea aportului de sodiu. Depleţia de potasiu, prezentă frecvent, trebuie corectată. Diureticele tiazidice nu ar mai trebui reluate, deoarece aceşti pacienţi riscă repetarea episoadelor de hiponatremie periculoase.

Pacienţii hipervolemici au indicaţie de:

- restricţie de apă (300-400 ml/zi), alături de tratamentul afecţiunii de fond (ciroza hepatică, insuficienţa cardiacă).
- restricţia sodată şi
- diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid, administrate iv) pentru îndepărtarea edemelor.

Demeclociclina (derivat de tetraciclină) poate creşte excreţia de apă liberă prin antagonizarea parţială a acţiunii ADH.

- ***Epuraţia extrarenală*** este uneori necesară în caz de hiponatremie cu edeme şi insuficienţă renală importantă.

Pacienţii euvolemici ridică cele mai dificile probleme de tratament. Corecţia uneori prea rapidă şi exagerată poate induce tulburări neurologice grave.

Pacienţii cu natremia peste 120 mEq /l nu prezintă risc de convulsii, care apar obişnuit sub această valoare. Majoritatea sunt *pacienţi în postoperator,* trataţi cu

fluide hipotonice, *vârstnici trataţi cu diuretice* sau *subiecţi cu polidipsie psihogenă.*

Pacienţii cu hiponatremie acută pot tolera mai bine creşterea Na seric decât pacienţii cu hiponatremie cronică. Pacienţii cu hiponatremie cronică (peste 48 ore) pot dezvolta un sindrom de mielinoliză pontină şi extrapontină în cazul unei corecţii rapide a hiponatremiei (rata de corecţie rapidă excesivă (peste 2 mEq/l/h) sau rata absolută de creştere a concentraţiei de sodiu mai mare de 20 mEq/l în 24 h). Mielinoliza (fluctuaţii în starea mentală, convulsii, tulburări de deglutiţie, pierderea vederii, tetraplegie) este observată la 25% dintre pacienţii sever hiponatremici după corecţia hiponatremiei. Frecvent, simptomele sunt ireversibile sau parţial reversibile.

În cazul SIADH, este indicată restricţia de apă (aport total de 300-400 ml/zi) până la identificarea cauzei şi începerea tratamentului specific. În formele simptomatice cu afectare severă a excreţiei de apă se impune aport crescut de solviţi (NaCl tablete, sau uree 30g/zi) sau agenţi care contracarează acţiunea ADH: demeclociclina (inhibitor farmacologic de ADH).

1.5.6.4. Hiponatremia cronică simptomatică

Dacă hiponatremia este prezentă de peste 48 ore sau de o durată necunoscută, corecţia trebuie făcută cu atenţie pentru a evita demielinizarea osmotică. Trebuie luate în calcul următoarele aspecte:

- creşterea promptă a nivelului Na^+ seric cu daor 10%, sau cu aproximativ 10 mEq/l;
- după corecţia iniţială, nu se va depăşi rata de corecţie de 1,0-1,5 mEq/l /h;
- nu se va creşte Na^+ seric cu mai mult de 15 mEq/l/24 h;
- odată ce creşterea dorită este obţinută, tratamentul constă în restricţie de apă.

***1.5.6.5.* Hiponatremie cronică asimptomatică:**

- Evaluarea inițială cu cercetarea unei cauze subjacente;
- Cercetarea atentă a *medicației* posibil incriminate și eventuala ajustare;
- Pentru pacienții cu *SIADH* cu etiologie neidentificată sau care nu pot fi tratați se recomandă măsuri conservative: a) restricție de fluide; b) agenți farmacologici care antagonizează acțiunea vasopresinei la nivelul tubului colector: demeclocicline 300-900 mg/zi; c) antagoniști ai receptorilor vasopresinei; d) excreția crescută de solviți.

Formule de calcul ale deficitului sau surplusului hidric în cadrul tulburărilor echilibrului hidro-electrolitic:

- *Deshidratarea extracelulară:*

Deficitul extracelular = 20%xGx[(Ht actual/0,45)-1]

- *Deshidratarea intracelulară:*

Deficitul total de apă = 60%xGx[(Na actual/140)-1]

- *Hiperhidratarea intracelulară:*

Excesul de apă = 60%xGx[(Na actual/140)-1]

HIPO- ŞI HIPERKALIEMIILE

1.6. Potasiul este principalul cation intracelular. Concentrația potasiului în celule este 130-140 mEq/l, în contrast important cu concentrația extracelulară de numai 3,5- 5,0 mEq/l. Menținerea unei concentrații stabile de potasiu plasmatic este esențială pentru funcția celulară normală, ritmul cardiac și transmisia neuromusculară adecvată. Rinichiul este unicul organ care controlează homeostazia potasiului în organism.

Kaliemia depinde de două variabile:

- cantitatea totală de potasiu din organism;
- repartiția potasiului în sectoarele intracelular și extracelular; în mod normal 98% respectiv 2%.

Gradientul important transcelular al potasiului este menținut de pompa Na-K ATP-aza localizată în membrana celulară care transportă activ sodiul în afara celulei şi potasiul în celule, într-un raport de 3 Na/ 2 K.

Necesar zilnic: **50-100 mEq/zi,**

Surse alimentare: fructe proaspete şi uscate, legume, carne.

Absorbție: 100% la nivel intestinal

Eliminare: 80-90% pe cale renală, 10-15% pe cale intestinală, 2-5% prin transpirație. Pierderile de potasiu prin scaun pot fi mult mai mari în caz de diaree. Aceste pierderi cresc în BCR, organismul apărându-se în felul acesta împotriva hiperkaliemiei.

1.6.1. Homeostazia potasiului

Este menținută pe două căi: extrarenală şi renală.

1.6.1.1. Calea extrarenală

- **echilibrul acidobazic**:

Acidoza favorizează ieşirea K^+ din celule, iar alcaloza pătrunderea sa în celulă.

Acidoza metabolică cronică determină hipokaliemie prin creşterea excreției renale de K^+.

Alcaloza metabolică determină hipokaliemie mai importantă decât alcaloza respiratorie cronică şi induce pierderea urinară importantă de K^+. Ionul HCO_3^- (ca şi ionul Cl^-) nu pot difuza în celulă astfel antrenează intrarea K^+ în celulă. Alcaloza metabolică. Alcaloza respiratorie cronică este însoțită de hipokaliemie moderată, constantă, secundară pierderilor urinare de potasiu. În acidoza respiratorie, frecvent, este o hiperkaliemie moderată.

- **insulina:** stimulează intrarea K^+ în celule (mai ales în celulele musculare, adipoase, hepatice) stimulând direct Na-K ATP-aza.

- **catecolaminele:** stimularea beta 2 receptorilor sau agoniştii beta 2 adrenergici scad potasiul seric prin activarea sporită a Na-K ATP-azei, în timp ce blocada beta 2 adrenergică creşte potasiul seric şi exagerează răspunsul hiperkaliemic la un aport suplimentar de potasiu.
- **glucagonul:** administrarea intravenoasă de glucagon are efect difazic: o fază precoce de hiperkaliemie (prin ieşirea potasiului din hepatocite), apoi o fază hipokaliemică determinată de secreţia reacţională de insulină. Rolul exact al glucagonului în echilibrul potasiului nu este cunoscut.
- **creşteri importante patologice ale osmolalităţii**, ca în hiperglicemia severă, pot cauza mişcări ale potasiului spre fluidul extracelular şi creşteri ale K^+ plasmatic atât *prin creşterea tonicităţii* fluidului extracelular cât şi prin mecanismul de *"solvent drag"*, apa antrenând mişcarea K^+, odată cu ea, prin membrana celulară.

1.6.1.2. Calea renală

Secreţia de K^+ are loc la nivelul tubului distal şi este reglată de:

- **cantitatea de sodiu** eliberată la nivelul tubului colector creşte rata excreţiei de potasiu prin creşterea schimburilor Na-K . Diureticele de ansă şi tiazidele, diureza osmotică şi infuziile saline cresc eliberarea de sodiu în tubul colector şi produc excreţia crescută de potasiu;
- **fluxul urinar** la nivelul acestor segmente;
- **aldosteronului** stimulează Na-K ATP-aza şi secreţia apicală de K^+ spre lumenul tubular;
- **prezenţa anionilor slab reabsorbabili** (ex. excesul de HCO_3^-) antrenează eliberarea crescută de sodiu, creşte schimbul Na - K şi creşte excreţia de K^+urinar.

- **mecanism combinat** (eliberare crescută de sodiu în tubul colector şi niveluri crescute de aldosteron) în cetoacidoza diabetică şi în diureza osmotică.

Potasiul este filtrat liber prin glomeruli şi aproximativ 60% este reabsorbit în tubii distali. Excreţia K depinde de GFR, când aceasta este sub 20% din normal, rinichiul nu poate asigura excreţia potasiului alimentar şi poate să apară hiperkaliemia.

1.6.2. Hipokaliemia

Hipokaliemia este definită prin scăderea concentraţiei plasmatice **sub 3,5 mEq/l.** Cel mai frecvent este asociată unui deficit potasic total.

1.6.2.1. Diagnostic clinic şi paraclinic.

Atingerea miocardică:

- **iniţial** se manifestă prin anomalii ECG:

- diminuarea undei T care poate deveni difazică sau negativă;
- creşterea undei U;
- creşterea în amplitudine a undei P;
- prelungirea intervalului PR (vezi Tabelul 1).

- semnele clinice sunt **mai tardive**:
  - **scade TA** atât la normal cât şi la hipertensivi prin scăderea rezistenţei vasculare sistemice;
  - **tulburări de ritm:** aritmii atriale şi ventriculare, care survin mai ales pe un miocard patologic sau în cursul tratamentului cu digitalice; hipokaliemia reduce clearance-ul renal al digoxinei ;
  - **scăderea motilităţii musculaturii netede** (ileus, constipaţie sau retenţie urinară).
  - **slăbiciunea muşchilor scheletici** (cu dispariţia ROT); rar paralizie diafragmatică

care poate duce la oprirea respirației.

Hipokaliemia severă poate genera **rabdomioliză și mioglobinurie care pot conduce la NTA.**

Semne biologice asociate hipokaliemiei:

- diminuarea capacității de concentrare a urinii;
- proteinurie;
- alcaloză metabolică;
- hipokaliemia severă poate antrena deteriorarea funcției renale cu scăderea RFG și FSR (secundar creșterii vasoconstrictorilor - PG și Ag II induse de depleția severă de K^+);
- stimularea producției de NH_4- care poate provoca comă hepatică la pacienții cirotici;
- excreția crescută de amoniac crește pH-ul urinar.

Modificări hormonale: scade activitatea aldosteronul, crește activitatea reninei plasmatice, inhibă eliberarea de insulină.

O hipokaliemie cronică poate genera o nefropatie interstițială cronică cu insuficiență renală (caracteristic: alcaloza metabolică, absența atrofiei renale, histologic: vacuole în celulele tubulare renale).

1.6.2.2. Diagnostic etiologic

Pierderi renale de potasiu(> 20 mEq/l/24 h) cauzate de:

Hipercorticism

- *Hipermineralocorticism (ARP scazută) cu HTA:*
  - Hiperaldosteronism primitiv: sindromul Conn (adenom sau hiperplazie suprarenaliană);
  - Sindroame înrudite, cu hipersecreția altor mineralocorticoizi (rar).
- *Hiperaldosteronism secundar (ARP crescută):*
  - cu HTA: HTA malignă, stenoza de arteră renală, contraceptive orale, tumori secretante de renină;
  - fără HTA: a) stări edematoase; b) *sindrom Bartter* (hipokaliemie, kaliurie, clor urinar crescut,

TA normală sau scăzută, hiperreninemie, hiperaldosteronism, alcaloză metabolică) suspectat la pacienții care iau diuretice. Se caracterizează. c) *sindrom Gittelman* anomalie ereditară a tubului contort distal caracterizată prin pierdere renală de magneziu și secundar pierdere de potasiu. Manifestările sunt similare cu sindromul Bartter, cu mențiunea că pacienții prezintă hipercalciurie; d) *hipercortizolism* în sindromul Cushing, corticoterapie prelungită; e) pseudo hiperaldosteronismul - absorbție excesivă de reglisă (bomboane, băuturi aromatice).

Nefropatii organice

- *Acidoza tubulară distală (tip I)* - tubul distal nu poate excreta adecvat ionii de H^+; urina are un pH > 5,5; se produce frecvent o scădere a bicarbonatului seric, tendință la acidoză metabolică și, secundar, creșterea fosforului și calciului urinar;
- *Acidoza tubulară proximală (tip II)* – tubul proximal nu poate reabsorbi toată cantitatea de bicarbonați filtrată, ducând tranzitoriu la urină alcalină și pierdere de potasiu, până când bicarbonatul seric scade suficient de mult și deci cantitatea filtrată și reabsorbită este redusă. În acest moment pHul urinar scade sub 5, bicarbonații serici sub valori normale (12-18 mEq/l), gaura anionică urinară[1] devine negativă. Acest tip de acidoză tubulară este rară la adult și se însoțește de defecte ale funcției tubului proximal: glucozurie cu glucoza normală, fosfaturie cu hipofosfatemie, uricozurie cu acid uric seric scăzut;

[1] **Gaura anionică urinară:** $(Na_{ur} + K_{ur}) - Cl_{ur}$
În acidoza metabolică hipercloremică cauzată de diaree, gaura anionică urinară ar trebui să fie negativă. În acidoza tubulară de tip I, gaura anionică va fi pozitivă, reflectând incapacitatea de a secreta ioni de H^+, așa cum este dovedită prin scăderea producției de amoniu.

- *Pielonefrita cronică cu implantarea digestivă a ureterelor*;
- *Faza poliurică de reluare a diurezei în necroza tubulară acută şi după ridicarea obstacolului urinar.*

Tulburări funcţionale renale

- *Diureza osmotică* spontană (diabet) sau medicamentoasă (soluţii hiperosmolare);
- *Hipomagneziemia* apare: la alcoolici; după tratamentul cu diuretice, gentamicină, cisplatină; în sindromul de malabsorbţie;
- *Alcaloza metabolică.*

Medicamente

- *Diuretice* tiazidice şi de ansă;
- *Carbenicilina* şi *cisplatina* - eliberare de sarcini anionice în tubul distal care duce la secreţia excesivă de K^+;
- *Gentamicina* - creşte lizozinuria cu creşterea kaliuriei şi hipokaliemie secundară;
- *Amfotericina B* - produce hipokaliemie prin acidoza tubulară tip I.

Pierderi digestive de potasiu (K^+ urinar este <20 mEq/24 h):

- diaree acută infecţioasă sau secundară unor tumori pancreatice (sindrom Zollinger-Ellison) sau colice (tumori viloase);
- vărsături (stenoza pilorică);
- aspiraţii digestive prost compensate (frecvent alcaloză metabolică);
- fistule digestive;
- abuz de laxative;
- pacienţii cu ureterosigmoidostomie dezvoltă hipokaliemie din cauza stimulării secreţiei de K^+ la nivelul colonului de către urina drenată în colon. Hipokaliemia se asociază cu acidoză metabolică hipercloremică (prin secreţie de bicarbonat şi

absorbția amoniului urinar de către colon).

Carența de aport- kaliurie < 10 mEq/l:

- alimentație artificială rău condusă (comă);
- anorexie mentală (asociază pierderi prin vărsături);
- post complet necompensat de suplimentare de potasiu;
- ocazional la bătrâni care consumă mai mult ceai și pâine;
- aport alimentar relativ inadecvat în afecțiunile în care se produce o creștere rapidă în masa celulară;
- transfuziile cu eritrocite congelate, care sunt depletizate de potasiu pot duce la scăderea rapidă a K;
- rășini schimbătoare de ioni (Kayexalate) administrate în exces la un pacient cu insuficiență renală.

Transfer excesiv de K^+ spre celulă- Kaliurie variabilă adesea <10 mEq/l:

Poate surveni în absența pierderilor externe de K. Se poate instala foarte rapid (ore).

Cauze:

- alcaloza metabolică sau respiratorie;
- perfuzii cu soluții glucozate plus insulină;
- paralizie periodică familială; atât formele ereditare cât și cele câștigate produc hipokaliemie printr-o intrare acută a K^+ în celulă care se însoțește de paralizie flască.
- agoniști beta 2 adrenergici în exces (adrenalină, salbutamol, terbutalină, fenoterol) administrați pentru tratamentul astmului, pe cale inhalatorie sau intravenoasă;
- hipokaliemia tranzitorie legată de eliberarea endogenă de catecolamine la pacienți cu infarct miocardic, traumatisme cerebrale, delirium tremens, după chirurgia pe cord deschis;
- Intoxicații cu diferiți agenți care modifică distribuția transcelulară a potasiului: teofilina,

săruri acide solubile de bariu, toluen.

- *Teofilina* în administrare necontrolată, acută sau cronică, poate induce hipokaliemie indirect, prin creşterea catecolaminelor şi insulinei, şi prin mecanism direct, prin creşterea AMPc (prin inhibiţia fosfodiesterazei), beta blocanţii sunt indicaţi în tratamentul acestei complicaţii, mai ales când apar şi tulburări de ritm cardiac;

- blocanţii canalelor de calciu cresc captarea celulară a potasiului prin inhibiţia canalelor de potasiu, activate de calciu.
- pseudohipokaliemia: a) poate apare atunci când o probă de sânge cu un număr mare de leucocite (peste 10^5) este ţinută la temperatura camerei şi în aceste condiţii, K este fixat pe leucocite; situaţia poate fi prevenită prin separarea precoce a plasmei sau serului de leucocite; b) o doză de insulină administrată, chiar înaintea determinării kaliemiei, cauzează o mişcare temporară a K^+ în celulă şi determină o falsă scădere a kaliemiei.

Important pentru diagnostic:

- **Diareea** este forma cea mai frecventă de pierdere extrarenală de potasiu;
- **Diureticele tiazidice** şi **de ansă** favorizează pierderea de potasiu;
- **În evaluarea pacienţilor cu pierderi urinare mari de potasiu**, în absenţa terapiei diuretice şi cu TA crescută, este esenţială aprecierea nivelul reninei şi al aldosteronului.

1.6.2.3. Tratamentul hipokaliemiei

Tratament etiologic – vizează:

- corectarea factorilor care au generat pierderile de potasiu renal sau extrarenal;
- corecţia tulburărilor metabolice care generează

mişcarea intracelulară a potasiului:
- tratamentul cu diuretice corect;
- evitarea abuzului de laxative, corecţia hipomagneziemiei şi a factorilor care o generează (alcoolismul);
- suplimentarea cu potasiu în cursul tratamentului cu diuretice, cortizonice, antibiotice (carbenicilina, amfotericina B, gentamicina).

Aportul de potasiu:

- K^+ seric este **4-3,5mEq/l** - Se recomandă *dietă bogată în potasiu*;
- K^+ seric este între **3,5 – 3 mEq/l** - Se încearcă ***suplimentarea potasică*** în special la **pacienţii vulnerabili** pentru aritmii cardiace: pacienţi cu insuficienţă cardiacă trataţi cu diuretice şi digitalice, pacienţi cu cardiopatie ischemică;
- K^+ seric **este <3mEq/l – *suplimentarea cu K* este esenţială**;
  - *administrarea orală* de KCl (lichid, pudră sau tablete) - preferată dacă există toleranţă digestivă. Acesta se disociază în K^+ şi Cl^-, permite reabsorbţia la schimb cu Na^+ şi HCO_3^-. Prin pierderea în urină a HCO_3^- se ameliorează alcaloza metabolică.
  - administrare: *20-40 mEq de K^+ de 2-4 ori/zi (2-6 g KCl; 1g KCl=13 mEq K^+)*, în funcţie de severitatea depleţiei;
  - monitorizare: K^+ seric începe să crească după 48-72 ore de la administrarea preparatelor de potasiu. Dacă după 96 de ore nu se constată o creştere a K^+ seric, se suspectează o depleţie concomitentă de Mg. Când Mg^{2+} seric este sub 1 mEq/l, trebuie administrat $MgSO_4$ oral sau parenteral.
  - *administrarea parenterală* se recomandă în: a) *hipopotasemiile severe* (<3mEq/l), simptomatice

sau când potasiul nu poate fi administrat pe cale digestivă; b) *hipokaliemiile asociate* cu aritmii cardiace, miopatie severă, paralizie periodică familială;

- *administrare:* perfuzie iv *KCl 100 mEq în 1 litru soluție fiziologică salină,* într-un ritm de 100 ml/h (eliberează 10 mEq KCl/h). ***Nu se va depăși niciodată un debit de 1,5 g/h: risc de moarte subită.*** Pe măsură ce manifestările cardiace se ameliorează și funcția mușchilor respiratori se reface, perfuzia iv este diminuată sau se face discontinuu iar ulterior se trece pe terapie orală. Administrarea K pe cale iv este preferabilă întro venă centrală sau venă periferică (atenție - risc de flebită), în ser fiziologic.*Soluția de KCl nu trebuie injectată direct în venă* niciodată deoarece se poate dezvolta o hiperkaliemie amenințătoare de viață cu oprire cardiacă.

Diuretice economizatoare de potasiu

Acționează la nivelul tubilor colectori medulari și corticali și inhibă secreția de K^+. Folosirea acestor droguri presupune o funcție renală normală. Mod de administrare:

- **Spironolactona** - 25-50 mg la 6 ore, max 400mg/zi. Efectul este observat dupa 48 ore.
  Efecte adverse: hiperkaliemie, ginecomastie, dureri de sâni, scăderea libidoului la femei, impotență, sindrom de depleție de sodiu.
- **Triamteren** : 50 mg (1 cp) de 2 ori pe zi, apoi 100 mg de 2 ori pe zi.
  Efecte adverse: hiperkaliemie, depleție de sodiu, acidoză metabolică, rar anemie megaloblastică (mai ales la cirotici), litiază renală, nefropatie interstițială.
- **Amiloridul** – tb 5 mg, 1-2 tb/zi

Efecte adverse minime: hiperkaliemie și acidoză metabolică.

Alte tratamente: betablocante (propranolol, atenolol).

Tratamentul în Sindromul Bartter:

- suplimentare de potasiu şi spironolactonă;
- betablocante care inhibă secreţia de renină şi controlează hiperreninemia şi hiperaldosteroninemia: propranolol 40-80 mg/zi;
- inhibitori ai sintezei prostaglandinelor (AINS);
- inhibitori ACE care au acelaşi efect ca şi betablocantele.

Important pentru estimarea potasiului total şi a deficitului de potasiu:

- concentraţia serică de K^+ ar trebui folosită numai ca un ghid orientativ pentru estimarea magnitudinii deficienţei de potasiu;
- cantitatea totală de potasiu din organism este proporţională cu masa musculară şi greutatea;
- scăderea cu 1 mEq/l a potasemiei, reflectă un deficit de 150-400 mEq în potasiul total; deficitul de 150 mEq pentru o scădere a kaliemiei cu 1 mEq/l ar trebui aplicat la vârstnici (femei vârstnice) cu masă musculară redusă, în timp ce un deficit de 400 mEq pentru o scădere cu 1 mEq/l a kaliemiei este valabil pentru un bărbat de 20 ani cu masă musculară bine reprezentată;

1.6.3. Hiperkaliemia

Este **definită** prin creşterea concentraţiei serice de potasiu peste **5mEq/l.** Peste 7 mEq/l prezintă risc vital, iar peste 9 mEq/l este letală.

1.6.3.1. Diagnostic

Tulburările miocardice sunt aproape constante

- *manifestările (semnele) ECG:*

- anomalii ale undei T: unde T simetrice, ample, ascuțite (mai ales în derivațiile precordiale);
- anomalii de conducere auriculară și auriculo-ventriculară (diminuarea undei P, bloc sino-auricular, blocuri atrio-ventriculare, alungirea PR, perioade Luciani Wenckebach, BAV complet);
- tulburări de conducere intraventriculare: lărgirea QRS pentru potasemiile foarte ridicate (>7,5 mmol) care preced tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară cu oprire circulatorie (vezi Tabelul I).

De remarcat faptul că hipocalcemia, hiponatremia și acidoza cresc efectele cardiace ale hiperkaliemiei.

- *manifestările clinice* apar mai târziu în raport cu semnele electrice:
  - tulburări de ritm sau colaps brutal, mai ales în caz de acidoză metabolică sau mixtă asociată.

Manifestările neuromusculare periferice

- rare, tardive;
- oboseală musculară, parestezii, tulburări senzitive profunde, paralizie flască periferică. Aceste manifestări debutează la membrele inferioare și apoi se extind spre trunchi și membrele superioare; mușchii respiratori și mușchii inervați de nervii cranieni sunt de obicei ocoliți.

Tulburări hormonale și renale

- creșterea secreției de aldosteron prin efectul direct al K asupra corticosuprarenalei;
- creșterea secreției de insulină și eliberarea de adrenalină.
- scăderea amoniogenezei și amoniuriei favorizând acidoza tubulară hipercloremică (tip IV).

1.6.3.2. Diagnostic etiologic

Trebuie eliminată **pseudohiperkaliemia** ce apare în hemoliză, recoltare cu stază, trombocitoză, leucocitoză severă, mononucleoză.

Hiperkaliemia adevărată se poate produce prin următoarele mecanisme:

- Scăderea excreției renale de potasiu;
- Transfer excesiv de potasiu celular spre plasmă;
- Distribuție anormală de potasiu;
- Aport exogen exagerat.

Scăderea excreției renale de potasiu:

- insuficiența renală acută oligoanurică:
- insuficiența renală cronică în stadiul terminal: trebuie cercetată o cauză supraadăugată (aport excesiv de alimente care conțin potasiu, săruri de potasiu, diuretice antikaliuretice, starea de hipoaldosteronism hiporeninemic din BCR);
- hipoaldosteronismul hiperreninemic din insuficiența suprarenaliană acută, cu scăderea cortizolului (boala Addison) sau însoțit de cortizol normal; hiperkaliemia este asociată unei deshidratări extracelulare cu hipovolemie și colaps amenințător, hiponatremie, acidoză metabolică, hipoglicemie;
- hipoaldosteronismul hiporeninemic din BCR moderată (acidoza tubulară tip IV), frecvent asociată cu nefropatia diabetică, nefropatia interstițială cronică (din anemia falciformă, toxicitate analgezică, metale grele), nefropatie obstructivă, LES, amiloid, nefropatia asociată sdr. imunodeficienței, transplantului și drogurilor (ciclosporina și AINS);
- medicamente antikaliuretice:
  - **Spironolactona** – inhibitor competitiv al aldosteronului;
  - **Amiloridul** și **triamterenul** se fixează pe canalele de sodiu din tubul colector;
  - **Droguri imunosupresoare** (ciclosporina) blochează activitatea Na-K-ATP-azei din tubul distal;
  - **Antibiotice – trimetoprim** - blochează canalele

de sodiu din tubul colector şi inhibă Na-K-ATP-aza de la acest nivel;

- **Medicamente care inhibă producţia de aldosteron**: inhibitorii ACE, blocanţii receptorilor de angiotensina II;
- **Inhibitorii prostaglandinelor (AINS)** – inhibă producţia de renină şi indirect scad producţia de aldosteron;
- **Heparina** – inhibă direct producţia de aldosteron la nivelul cortexului suprarenal prin scăderea numărului şi afinităţii receptorilor de angiotensină în zona glomerulară (se produce şi la doze mici administrate subcutanat).

Transfer excesiv de potasiu celular spre plasmă

- **Acidoza metabolică sau respiratorie**; în numeroase cazuri de acidoză metabolică organică (acidocetoza, lactică, toxică) kaliemia creşte puţin în absenţa insuficienţei renale asociate;
- **Distrucţii celulare masive** (traumatisme, arsuri, ischemia acută a membrelor); rabdomioliza indusă de lovastatin şi cocaină sau liza tumorală care apare spontan sau după chimioterapie (limfoame).

Distribuţie anormală de potasiu

- **Deficienţa în insulină**: Hiperkaliemia apare frecvent în diabetul zaharat favorizat de: (1) hipoinsulinism, (2) hipoaldosteronismul hiporeninemic, (3) existenţa unei insuficienţe renale moderate, (4) administrarea de medicamente antihipertensive - antikaliuretice, betablocante, inhibitori de enzimă de conversie;
- **Betablocanţii neselectivi** pot predispune la hiperkaliemie;
- **Paralizia periodică hiperkaliemică familială** (adinamia episodică ereditară).
- **Aport exogen exagerat** – cauză excepţională, cel mai frecvent asociat unui defect de excreţie, din

insuficiența renală cronică, eventual asociat cu diuretic antikaliuretic, betablocant sau inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei.

1.6.3.3. Tratament

În practica clinică trebuie reținute trei aspecte importante:

- Orice suspiciune de hiperkaliemie impune efectuarea imediată a unei ECG, înainte de a confirma diagnosticul prin măsurarea kaliemiei;
- Nu există un paralelism strict între nivelul hiperkaliemiei şi severitatea manifestărilor ECG; **absența oricărei anomalii pentru o kaliemie peste 6 mEq/l trebuie să suspecteze o falsă hiperkaliemie;**
- Simptomatologia clinică este tardivă şi atipică (bradicardie, colaps, oprire cardiacă).

Hiperkaliemia severă asociată cu modificări ECG este o urgență şi trebuie tratată adecvat. Dacă modificările ECG suspectează o hiperkaliemie, tratamentul trebuie inițiat până la confirmarea diagnosticului de către laborator.

Dacă pacientul are *insuficiență renală* trebuie efectuată **dializa de urgență** pentru îndepărtarea potasiului. Până la obținerea efectului prin dializă trebuie luate măsuri de temporizare a efectelor nefavorabile ale hiperkaliemiei:

- **Protecția cardiacă imediată** – calciul gluconat îmbunătățeşte tranzitoriu ECG, nu modifică potasiul plasmatic;
    - se administrează iv 10-20 ml gluconat de calciu 10% într-un minut. Dacă nu apare îmbunătățirea ECG se poate repeta în intervalul de 3-5 minute până la doza de 3-5 g de gluconat de calciu.
- **Măsuri ce favorizează pătrunderea potasiului din spațiul extracelular în cel intracelular** în

scopul scăderii rapide a K^+ seric:

- administrarea iv concomitentă de **insulină şi glucoză** (pentru a preveni hipoglicemia) este cea mai rapidă măsură (în circa 15 minute) de scădere a K^+ seric; 10 u insulină ordinară în 50 ml de dextroză 50%. Nu se va administra glucoză fără insulină, deoarece glucoza poate creşte tranzitor osmolaritatea ducând la creşterea K^+ seric;
- **beta agoniştii**: inhalarea de doze mari de beta agonişti - albuterol (10-20 mg) în 10 minute (concentraţie de 5 mg/ml) sub control cardioscopic; perfuzii cu salbutamol 0,1-0,2 mg sau isoproterenol 0,2-0,4 μg/kg/min;
- administrarea de **bicarbonat** – efectul asupra potasiului seric începe după 3-4 ore. Are indicaţie în special dacă pacientul are acidoză metabolică severă (bicarbonaţi < 10 mEq/l); poate antrena încărcare volemică. Alcalinizarea cu soluţie de bicarbonat de sodiu izotonic 14‰, iv, perfuzie continuă 500 ml în medie, în 1-2 ore; soluţie hipertonă de bicarbonat demimolar 42%, 1-2 f de 20 ml, în injecţie iv., direct, repetat 1-2 ori la 10 min interval sau perfuzie iv continuă, nedepăşind 250 ml în 30-60 min (risc de hiperosmolaritate şi supraîncărcare sodată); în insuficienţa renală oligo-anurică sau în insuficienţa cardiacă soluţia de bicarbonat de sodiu trebuie administrată cu prudenţă (din cauza aportului sodat).

- **Măsuri ce urmăresc îndepărtarea potasiului din organism**
  - **diureticele** – eficiente în special la pacienţii care au funcţie renală normală;
  - **răşini schimbătoare de ioni**: în intestin răşinile fixează potasiul în schimbul sodiului;
    Administrare: Kayexalate polystyrene de sodiu

sau de calciu per os 30-60 g/doză, efect în 1-2 ore) sau în clismă (60-120 g, efect mai rapid). Clisma trebuie reținută 30-60 minute.
Precauții: încărcare volemică; pot precipita edemul pulmonar acut;

- **hemodializa sau dializa peritoneală** sunt cele mai adecvate metode de epurare extrarenală a potasiului determinând scăderea kaliemiei cu 1 mEq/l sau mai mult în 30-60 minute.

Prevenirea recidivelor hiperkaliemice se realizează prin:

- regim alimentar sărac în potasiu (limitarea consumului de legume şi fructe);
- evitarea episoadelor de post care pot creşte mişcarea potasiului în afara celulei, datorată în parte reducerii secreției de insulină;
- priza zilnică de Kayexalate (15 g/zi dacă este necesar);
- evitarea medicamentelor care interferează cu mişcarea potasiului din spațiul extracelular în spațiul intracelular;
- tratamentul acidozei metabolice la pacienții cu boală cronică de rinichi prin administrarea de alkali şi menținerea bicarbonatului în limite normale;
- evitarea medicamentelor care interferează cu excreția renală de potasiu: economizatoare de potasiu, AINS, inhibitori ai sistemului renină – angiotensină – aldosteron;
- stimularea excreției urinare de K^+- medicație cronică cu diuretice de ansă;
- terapie specifică - în funcție de boala de fond.

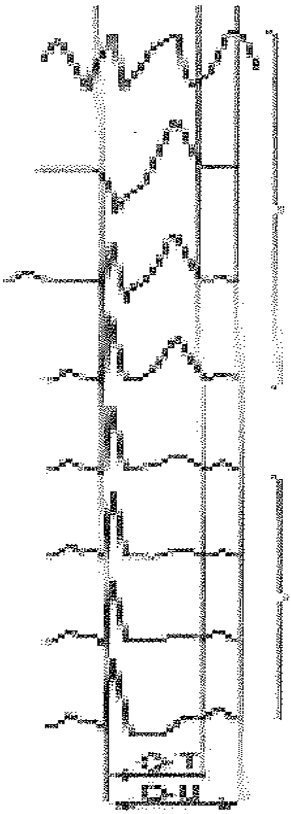
Potasiu seric (mEq/l)		P QRS T U	
10	Fibrilație ventriculară		
9	Bloc intraventricular		
8			Hiperkaliemie
	Interval P-R prelungit		
7	unde T înalte S-T subdenivelat		
5	unde T înalte normal		Normal
3.0	unde T aplatizate		
3.0	unde T aplatizate unde U înalte		Hipokaliemie
2.5	unde T aplatizate unde U înalte S-T înalt		

Figura 2. Reprezentare schematică a modificărilor electrocardiografice și a valorilor potasiului seric.

CAPITOLUL 2

TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Echilibrul acido bazic (EAB) asigură menţinerea unei concentraţii constante de ioni de hidrogen (H^+) în fluidele organismului. Pentru menţinerea pH-ului în limite normale intervin sistemele tampon intra şi extracelulare, şi secundar plămânul şi rinichiul.

Gazometria permite stabilirea diagnosticului de tulburare acido-bazică şi aprecierea caracterului metabolic sau ventilator prin măsurarea pH-ului (VN: 7,38-7,42), PCO_2 (VN: 36-44) şi concentraţiei de bicarbonat - HCO_3^- (VN: 22-26) în sângele arterial.

Acidoza este definită prin scăderea pH-ului sub 7,38, iar alcaloza prin creşterea pH-ului peste valorile de referinţă de 7,42. Principalele modificări ale echilibrului acido-bazic sunt:

Tulburarea acido-bazică	pH	Modificarea primitivă	Modificarea secundară	Mecanism
Acidoza metabolică	< 7.40	↓ HCO_3^-	↓ PCO_2	Hiperventilaţie
Alcaloza metabolică	> 7.40	↑ HCO_3^-	↑ PCO_2	Hipoventilaţie
Acidoza respiratorie	< 7.40	↑ PCO_2	↑ HCO_3^-	↑reabsorbţia HCO_3^-
Alcaloza respiratorie	> 7.40	↓ PCO_2	↓ HCO_3^-	↓reabsorbţia HCO_3^-

Ionograma plasmatică aduce informații privind diagnosticul etiologic al unei acidoze metabolice prin calculul „găurii anionice" (GA). Normal, există în plasmă mai mulți anioni nedozați (proteine plasmatice și în mai mică măsură fosfați, sulfați și alți anioni organici) decât cationi nedozați (calciu și magneziu).

GA = (Na^+) –[(Cl^-) + (HCO_3^-)]. Valoarea normală GA este 12 ± 4 mEq/l.

2.1. ACIDOZELE METABOLICE (AM)

Definiție: Semnele clinice sunt uneori absente, în special în acidoza moderată și cronică. Riscul vital apare la un pH ≤ 7,10.

- *Tulburări respiratorii*:
  - polipnee (FR > 20 respirații/min);
  - absența unei cauze cardio-pulmonare;
  - hipocapnie ± hiperoxie (PaO_2 crescută).
- *Tulburări neurologice*:
  - obnubilare;
  - convulsii.
- *Răsunet hemodinamic*:
  - Diminuarea contractilității miocardice;
  - Efect de vasodilatație sistemică globală;
  - Efect vasoconstrictor pulmonar;
  - Pierderea eficacității aminelor presoare dacă pH < 7.

Principalele cauze ale acidozei metabolice în funcție de **mecanism** sunt:

- pierderea de bicarbonați: diaree, anastomoze uretero-intestinale, acidoză tubulară proximală (tip II);
- acumulare rapidă de acizi (corpii cetonici din cetoacidoză, acidul lactic din hipoxie, intoxicație acută exogenă cu salicilat, etilen glicol, metanol);
- incapacitatea rinichiului de a excreta acizi în IRA sau IRC, defect de producție de NH_4^+ (acidoză tubulară distală hiperkaliemică de tip IV), hipoaldosteronism,

defect de secreție de ioni de H^+ (acidoză tubulară distală tip I).

Acidoza metabolică este **clasificată** în:

- acidoză metabolică cu **GA normală**;
- acidoză metabolică cu **GA crescută**.

2.1.1. Acidoză metabolică cu GA normală

Cauzele acidozei metabolice cu GA normală (acidoze hipercloremice) sunt:

- pierderi gastro-intestinale de HCO_3^-: diaree, fistulă enterocutanată etc.;
- pierderi renale de HCO_3^-: acidoză tubulară renală proximală (tip II);
- insuficiența secreției de H^+ la nivel renal: acidoză tubulară renală distală (tip I), acidoză tubulară renală tip IV, insuficiență renală;
- infuzie de acizi: clorură de amoniu, alimentație excesivă;
- alte cauze: expansiune de volum rapidă cu soluție izotonică de NaCl.

Acidozele tubulare renale care definesc un grup de boli în care eliminarea încărcăturii acide este alterată disproporționat față de reducerea filtrării glomerulare. Sunt trei sindroame distincte: acidoza tubulară proximală (tip II), acidoza tubulară distală clasică (tip I), și acidoza tubulară distală hiperkaliemică (tip IV).

Acidoza tubulară proximală (tip II) se caracterizează prin:

- defect de reabsorbție a bicarbonatului la nivelul tubului proximal;
- pH urinar normal; excreția urinară de ioni de H^+ este normală;
- alte anomalii ale reabsorbției proximale: glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie;

- hipokaliemie (bicarbonații sunt excretați în urină sub formă de săruri de K), agravată prin aport de alcaline.
- se întâlneşte în: mielom, nefropatii interstiţiale, toxice şi medicamentoase;

Frecvent, corecția acidozei nu este posibilă chiar cu cantități mari de (HCO_3^-) (3-5 mmol/kg/zi), deoarece aceste soluții alcaline sunt rapid excretate prin urină. În plus antrenează pierderi renale de potasiu. Diureticele economisitoare de potasiu pot limita aceste pierderi.

Acidoza tubulară distală (tip I) se caracterizează prin:

- defect de excreție de ioni de H^+ la nivelul tubului distal, prin diminuarea activității pompei H^+/ATP-aza, ceea ce antrenează o regenerare insuficientă a (HCO_3^-);
- pH urinar > 5,5;
- hipercalciurie secundară unei anomalii în reabsorbția calciului;
- hipokaliemie, corijată prin aport de alcaline.
- cauze: (1) *primară*, idiopatică sau familială; (2) *secundară*: boli autoimune, boli genetice, nefrocalcinoze, nefropatii tubulo-interstiţiale, toxice, medicamentoase;

Tratamentul acestei perturbări constă în administrarea de alcali în cantități egale cu producția zilnică de acizi (1-2 mmol/kg/zi). Corecția cu bicarbonat poate antrena temporar scăderea mai marcată a K^+ extracelular, cu manifestări simptomatice. De aceea se impune corecția deficitului de K^+, înainte de corecția acidozei. Citratul de potasiu este forma preferată pentru pacienții cu hipokaliemie persistentă sau cei care asociază litiază renală.

Acidoza tubulară distală hiperkaliemică (tip IV)

- anomalia este legată de inhibiția amoniogenezei; hipoaldosteronismul sau insensibilitatea tubului renal la aldosteron ar genera hiperkaliemia, responsabilă de inhibiția amoniogenezei;
- se întâlnește mai frecvent la adult;
- se caracterizează prin pH urinar acid și hiperkaliemie;
- cauze:
  - *deficit mineralocorticoid*;
  - *insensibilitatea tubului distal la aldosteron*: droguri (spironolactonă, triamteren, amilorid), nefropatie interstițială, amiloidoză, absența sau deficiența receptorilor pentru aldosteron.

Majoritatea pacienților cu această perturbare nu necesită tratament, dacă nu intervine o afecțiune intercurentă care ar exacerba hiperkaliemia. Corectarea hiperkaliemiei reprezintă obiectivul principal, antrenând în majoritatea situațiilor corecția simultană a acidozei. În situațiile cu deficit de aldosteron, se pot administra intermitent mineralocorticoizi (fludrocortizon 0,1 mg/zi). Ca alternativă, poate fi administrat un diuretic tiazidic sau de ansă, ce cresc oferta de Na la nivel distal și în consecință stimulează secreția de H^+ și K^+ în tubul colector. Pentru tratamentul acidozei și hiperkaliemiei pot fi folosite soluțiile alcaline ($NaHCO_3$) cu monitorizarea statusului volemic al pacientului.

Acidoza metabolică de tip III asociază o acidoză tubulară tip I cu acidoză tubulară tip II.

2.1.2. Acidoza metabolică cu gaură anionică crescută

Acidoza metabolică cu gaură anionică crescută (> 16 mEq/l) apare ca o consecință a producției endogene sau suprasarcină exogenă acută de ioni de H^+. Această formă de acidoză se întâlnește în următoarele situații:

- insuficiență renală severă: anionii nedozați sunt sulfați, fosfați, hipurați;

- cetoacidoză (diabet, înfometare, aport de alcool);
- acidoză lactică (hipoxie tisulară, biguanide, insuficiență hepatocelulară);
- intoxicații (metanol, etilen glicol,supradozaj de aspirină).

2.1.3. Tratamentul acidozelor metabolice

Se urmăresc două obiective:

- cercetarea şi tratamentul cauzei
- administrarea de soluții alcalinizante

Acidozele acute sunt urgențe vitale atunci când pH < 7,10 sau bicarbonatemia < 8 mmol/l, deoarece pot antrena diminuarea debitelor cardiace şi tisulare, rezistență la acțiunea aminelor vasopresoare, aritmii ventriculare, inhibiția metabolismului celular, comă.

Aportul de bicarbonat este justificat când acidoza metabolică este asociată unei hiperkaliemii amenințătoare cum ar fi: rabdomioliză, în caz de pierdere de bicarbonat (diaree) sau eventual în cazul unei acidoze mixte (epuizarea pacientului care nu mai reuşeşte să compenseze prin hiperventilație, în particular în cetoacidozele diabetice).

Bicarbonatul de Na (1g de bicarbonat de Na conține 12 mmol de Na) se poate administra:

- p.o (3-6 g/zi sub formă de gelule sau apă bicarbonatată);
- i,v, soluție izotonică de 14‰ (168 mmoli), sau excepțional soluție hipertonică 42‰ (504 mmoli), sau molară 84‰ (1008 mmoli). Obiectivul tratamentului este de a aduce pH la > 7,20 şi bicarbonatul în jur de 14-16 mmoli/l;
- calculul aproximativ al cantității de bicarbonat (Q):

Q (mmoli)=G x 60% x
(16 mmoli/l – bicarbonatul actual);

- aportul de bicarbonat de Na poate expune la risc de hiperhidratare extracelulară (mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală oligo-anurici). Aportul de bicarbonat de Na corijează pH-ul plasmatic, dar crește PCO_2 tisulară. CO_2 difuzează mai rapid decât protonii și antrenează o acidoză intracelulară „paradoxală" cu consecințe clinice controversate. Producția crescută de CO_2 care urmează a fi eliminat prin plămâni reprezintă un element de risc la un pacient neventilat; alcalinizarea suprimă inhibiția 6-fosfo-fructokinazei, stimulează glicoliza și producția de lactat și corpi cetonici, cu efect negativ în caz de acidoză lactică sau acido-cetoză;
- se poate administra THAM (trihidroxietilaminometan) – tampon aminat care fixează protonii generând bicarbonat fără a produce CO_2;
- în cazul cetoacidozei diabetice insulinoterapia și rehidratarea sunt esențiale.

Epurarea extrarenală este indispensabilă dacă perfuzia cu bicarbonat este imposibilă (supraîncărcare sodată) sau în stările de șoc cu acidoză lactică sau în caz de intoxicații (etilenglicol, metanol).

2.2. ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza definită prin creșterea pH-ului arterial > 7,42. Alcaloza este *„metabolică"* atunci când concentrația plasmatică de bicarbonat este crescută > 27 mmol/l. Compensator se preoduce creșterea PCO_2.

2.2.1. Mecanismele alcalozei metabolice

- creșterea bicarbonatului plasmatic prin: pierdere crescută de (H^+) pe cale digestivă sau renală, aport excesiv de bicarbonat, diminuarea spațiului de distribuție a bicarbonaților;

- scăderea excreției renale de bicarbonați secundară unei diminuări a filtratului glomerular sau unei creșteri a reabsorbției induse de hipovolemie, hipokaliemie, depleție clorurată.

2.2.2. Diagnosticul alcalozei metabolice

Manifestările clinice ale alcalozei metabolice sunt de intensitate variabilă, în funcție de gradul alcalozei:

- manifestări din partea SNC: cefalee, confuzie, somnolență, comițialitate;
- cardiovasculare: aritmii, potențializarea toxicității digitalicelor;
- respiratorii: hipoventilația alveolară (hipoxemie, hipercapnie) poate agrava starea pulmonară și neuropsihică a bolnavilor cu insuficiență respiratorie cronică;
- neuromusculare: parestezii, semnul Chwostek, semnul Trousseau, slăbiciune musculară;
- renale: poliurie, polidipsie, tulburări în concentrația urinii;
- metabolice: scăderea calciului total și ionizat, hipokaliemie (consecință a transferului potasiului din sectorul extracelular spre celule și a hiperkaliuriei), hipomagnezemie, hipofosfatemie.

Bilanțul hidro-electrolitic arată:

- gazometria: pH > 7,42, (HCO_3^-) > 26 mmol/l, PCO_2 > 44 mm Hg;
- hipokaliemie (kaliemia scade cu 0,4 mmol/l prin creșterea cu 0,1 a pHului);
- deshidratare extracelulară: hemoconcentrație, natremie normală sau scăzută, insuficiență renală funcțională;
- hipocloremie, clorurie variabilă (în funcție de etiologie).

2.2.3. Cauzele alcalozei metabolice

- **Alcaloză prin aport excesiv de alcaline:**
  - sindromul lapte alcaline din tratamentul ulcerului gastro-duodenal;
  - aport excesiv de bicarbonat sau rebound după corecția unei acidoze metabolice sau a unei hiperkaliemii;
  - administrarea combinată de antiacide nonabsorbabile și de rășini schimbătoare de ioni;
  - după transfuzii cu cantități mari de sânge, anticoagulate cu citrat sau după plasmă proaspătă congelată și citratată, utilizată pentru schimburi plasmatice.
- **Defect de eliminare renală:**
  - alcaloza metabolică post-hipercapnică este legată de incapacitatea rinichiului de a elimina rapid bicarbonatul acumulat când se corectează rapid o hipercapnie cronică;
  - **Alcaloze metabolice sensibile la clor** se însoțesc de deshidratare extracelulară și clorurie scăzută. Această perturbare se caracterizează prin contracția volumului circulant eficace și stimularea sistemului renină-angiotensină prin hipovolemie. Clinic tensiunea arterială este normală sau scăzută cu hipotensiune ortostatică.
- **Alcaloze metabolice insensibile la clor** se caracterizează prin absența deshidratării extracelulare, clorurie variabilă și uneori hipertensiune arterială. Cauze:
  - hiperaldosteronism primar;
  - sindromul Cushing;
  - depleție potasică;
  - tubulopatii congenitale (sdr. Bartter, Gitelman), hipomagneziemie, hipercalcemie.

2.2.4. Tratamentul alcalozelor metabolice

Tratamentul alcalozei metabolice necesită în primul rând corecția factorului care a declanşat şi a menținut alcaloza. La aceasta se asociază tratamentul simptomatic:

În cazul **alcalozelor sensibile la clor** care se însoțesc de deshidratare extracelulară:

- soluție de NaCl care va corecta atât alcaloza, cât şi depleția de volum;
- se va corecta carența în magneziu şi carența severă în potasiu;
- oprirea tratamentului diuretic;
- droguri care inhibă secreția de acid gastric (famotidină sau omeprazol);

În **alcalozele insensibile la clor**:

- în hiperaldosteronismul primar, alcaloza poate fi diminuată prin restricție de NaCl în dietă, suplimentarea aportului de K, administrarea de spironolactonă
- în sindromul Gitelman, alături de aport de potasiu, se va administra magneziu, iar în sindromul Bartter administrarea AINS poate minimaliza pierderile renale de clor;
- la pacienții cu alcaloză metabolică, insuficiență cardiacă şi supraîncărcare volemică se poate administra acetazolamidă (0,50-0,75 g/24h timp de 2-3 zile) asociată cu administrarea de potasiu;
- soluții acidifiante: clorhidrat de arginină;

2.3. ACIDOZA /ALCALOZA RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie este definită prin scăderea pH-ului plasmatic (pH < 7,38) datorită creşterii PCO_2 (PCO_2 > 44 mmHg). Cauza acidozei respiratorii este reprezentată de hipoventilația alveolară.

Acidoza şi alcaloza respiratorie sunt secundare unei anomalii primitive la nivelul aparatului respirator:

Acidoza/alcaloza respiratorie

Hipoventilație

Acidoză respiratorie

pH < 7.38
$PaCO_2$ >40 mmHg
HCO_3^->24 mmHg

Hipercapnie acută:

- obstrucția căilor aeriene
- depresie respiratorie (morfină, hipnotice, leziune nervoasă)
- afectare neuro-musculară (miastenie, Guillain-Barré)
- boli restrictive (pneumopatie, pneumotorax)

Hipercapnie cronică:

Hiperventilație

Alcaloza respiratorie

pH > 7.38
$PaCO_2$ <40 mmHg
HCO_3^-<24 mmHg

Hipocapnie acută:

- hipoxie +++, anxietate, durere, sepsis
- AVC, infecție neurologică
- intoxicație cu aspirină
- embolie pulmonară
- edem pulmonar acut

Hipocapnie cronică:

- altitudine mare

- BPOC, sindrom de apnee - somn, obezitate
- boala Charcot
- boli restrictive (fibroză pulmonară, deformări toracice)

Semne de hipercapnie acută:

- HTA, transpirații, cefalee, confuzie, somnolență

Semne de hipercapnie cronică:

- semne puține, dar HCO_3^- este crescut în mod cronic, nu se face corecție brutală din cauza riscului de alcaloză metabolică

- insuficiență hepatică cronică
- sarcină
- afecțiuni ale SNC

Semne de hipocapnie acută:

- risc de aritmii, parestezii, crampe, sincopă, convulsii.

Semne de hipocapnie cronică:

- simptome minore, bicarbonatul scade cronic, nu se face corecție bruscă.

Tratamentul acidozei /alcalozei respiratorii este în special etiologic. În acidoza respiratorie cronică se recomandă măsuri generale de a mări capacitatea funcțională pulmonară (oprirea fumatului, bronho-dilatatoare, corticosteroizi, diuretice, fizioterapie). Se pot utiliza oxigenoterapia cu debite scăzute, sau ventilația artificială cu presiune pozitivă.

CAPITOLUL 3

NEFROPATIILE GLOMERULARE

3.1. DEFINIŢIE

Nefropatiile glomerulare (NG) sunt boli renale bilaterale, produse de leziuni cu localizare exclusivă sau predominantă la nivelul corpusculilor renali.

NG, în ansamblu, constituie cauza cea mai frecventă de *BCR terminală*.

3.2. PATOGENEZĂ

Leziunile glomerulare pot fi consecinţa unor mecanisme patogenice diverse:

- *autoimune*: constituie marea majoritate a NG (vezi mai jos);
- *hemodinamice*: insuficienţa cardiacă, tromboza venei renale;
- *metabolice*: diabetul zaharat;
- *paraproteinemii*: mielom multiplu, amiloidoză;
- *anomalii genetice*: sindromul Alport, boala Fabry.

Patogeneza *NG autoimune* este mediată prin *auto-anticorpi (Ac)*:

- *Ac anti-antigene (Ag) solubile*, ce formează *complexe imune circulante*, depozitate la nivelul glomerulilor.

Ag implicate pot fi exogene (agenți infecțioși, medicamente, substanțe toxice) sau endogene (ADN, IgG, Ag tumorale etc.).

- *Ac anti-Ag glomerulare*, formând *complexe imune in situ*. Aceste Ag pot fi:
  - *captate (plantate) în glomeruli*, de origine exogenă sau endogenă;
  - *Ag glomerulare native*, precum:
    - Ag major al MBG (Ag Goodpasture);
    - Ag podocitare (implicate în nefropatia membranoasă idiopatică).

Depozitele de complexe imune activează cascada complementului și alte procese inflamatorii, precum eliberarea de factori de creștere, factori chemotactici și citokine proinflamatorii, responsabile de producerea leziunilor glomerulare.

3.3. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile histologice elementare din NG includ următoarele:

- *endoteliale*: activare, proliferare, incluziuni celulare, endotelioză, necroză;
- *mezangiale*: hipertrofie, proliferare, expansiunea matricei, mezangioliză;
- *podocitare*: tumefierea și fuziunea proceselor podocitare, detașarea podocitelor;
- *epiteliale*: proliferarea celulelor epiteliale parietale (*crescents*);
- *infiltrate cu celule inflamatorii* (PMN, monocite etc.);
- *alterarea MBG*: pierderea sarcinilor negative, rupturi, îngroșare și scleroză, distorsiuni (aspect de "roată dințată" etc.);
- *depozite imune* (Ig, complement):
  - mezangiale;

- endomembranoase (subendoteliale);
- extramembranoase (subepiteliale);

- *leziuni cicatriceale*: glomeruloscleroza

După *topografia leziunilor*, acestea pot fi:

- *difuze* (afectează ≥ 50% din glomeruli) sau *focale* (afectează < 50% din glomeruli);
- *globale* (afectează glomerulul în întregime) sau *segmentare* (afectează doar unele structuri sau zone ale glomerulului).

Biopsia renală este o explorare indispensabilă pentru diagnosticul NG. Caracterizarea morfologică completă a unei NG necesită examinarea anatomo-patologică a piesei bioptice în *microscopie optică (MO)*, în *imunofluorescență (IF) sau imunohistochimie (IHC)* și în *microscopie electronică (ME)*.

3.4. CLASIFICARE

Din punct de vedere *etiologic*, NG se clasifică în:

- *NG primitive (idiopatice)*, în care maladia glomerulară apare ca o boală izolată, fără o cauză cunoscută și fără semne de afectare concomitentă a altor organe.
- *NG secundare*, în care etiologia leziunilor renale este cunoscută, iar acestea coexistă adesea cu afectări extra-renale (uneori în cadrul unor boli sistemice, multiorganice) (vezi tabelul 1).

Din punct de vedere al *evoluției*, există:

- *NG acute*
- *NG subacute (rapid progresive)*
- *NG cronice*

Din punct de vedere *histologic*, se descriu:

- *NG proliferative (glomerulonefrite, GN)* – cu proliferări celulare:

- *endocapilare*
  - *mezangiale* (de ex., nefropatia cu IgA);
  - *mezangiale şi endoteliale*, focale (de ex. GN din endocardita infecţioasă, GN lupică proliferativă focală) sau difuze (GN acută post-streptococică, GN lupică proliferativă difuză);
- *extracapilare* (vasculite, sindrom Goodpasture, unele forme de nefropatie lupică, nefropatie cu IgA etc.);
- *membrano-proliferative* (asociază proliferare endocapilară şi îngroşarea MBG);

- *NG neproliferative (glomerulopatii)* – fără proliferări celulare; de ex.:
  - nefropatia cu leziuni minime;
  - glomeruloscleroza focală şi segmentară;
  - nefropatia membranoasă;
  - glomeruloscleroza diabetică;
  - amiloidoza;
  - GN fibrilare şi imunotactoide;
  - NG secundare bolilor vasculare (nefroangioscleroza, criza renală sclerodermică, sindromul hemolitic şi uremic);
  - boala membranelor bazale subţiri şi sindromul Alport;
  - boala Fabry (infiltrarea glomerulilor cu lipide, datorită unui deficit genetic de alfa-galactozidază).

Din punct de vedere *clinic*, NG se pot manifesta prin:

- *Sindrom nefritic*
  - *acut*
  - *rapid progresiv*
  - *cronic*
- *Sindrom nefrotic*;
- *Hematurie macroscopică izolată*;
- *Anomalii urinare asimptomatice* (proteinurie sau/şi hematurie microscopică izolate).

3.5. SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Se caracterizează prin:
Clinic – debut acut, cu:
- *HTA* (60%),
- *edeme* (85%),
- *oligurie* (50%),
- *hematurie macroscopică* (30%).

Biologic:
- *hematurie,* cu hematii dismorfice, uneori *cilindri hematici*,
- *proteinurie moderată* (1–3 g/zi),
- adesea, *insuficiență renală*.

Anatomo-patologic:
- *infiltrat celular inflamator* şi
- *proliferare celulară* (endo- şi/sau extracapilară).

Sindromul nefritic rapid progresiv este un sindrom nefritic acut, care are drept particularități:
- *insuficiență renală rapid progresivă* (în lipsa tratamentului, evoluează inexorabil către BCR terminală în câteva săptămâni sau luni);
- *proliferare extracapilară* – în marea majoritate a cazurilor.

Tabelul 1. Cauzele NG secundare.

Infecții	*Bacteriene*: GN post-streptococică, endocardita infecțioasă, lepră, sifilis, tuberculoză *Virale*: hepatite B şi C, HIV *Fungice*: Aspergilus, Candida, Histoplasma *Parazitare*: Schistosoma, Plasmodium, Toxoplasma
Substanțe chimice	*Medicamente*: săruri de aur, captopril, penicillamină, AINS, litiu

	Toxice: heroină, mercur, solvenți organici, înțepături de insecte, venin de șarpe
Boli metabolice	Diabetul zaharat
Boli autoimune sistemice	*Colagenoze*: LES, sindromul Sjögren, sclerodermia, dermato/polimiozita, poliartrita reumatoidă *Vasculite*: purpura Henoch-Schönlein, vasculita din crioglobulinemie, poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, sdr. Goodpasture
Disproteinemii	Mielom multiplu, crioglobulinemia, amiloidoza
Neoplazii	*Neoplasme solide*: bronșic, mamar, gastric, colic etc *Hemopatii maligne*: limfoame, leucemii
Boli genetice	Sindromul Alport, boala Fabry, sindromul nefrotic congenital, amiloidoze ereditare
Boli vasculare	HTA, insuficiența cardiacă, tromboza de venă renală, preeclampsia, sindromul hemolitic și uremic

3.6. SINDROMUL NEFROTIC

3.6.1. Definiție

Sindromul nefrotic (SN) se caracterizează prin:

- *Proteinurie >3,5 g/24 h* (constituită esențialmente din albuminurie),
- *Hipoproteinemie <6 g/dl*,
- *Hipoalbuminemie <3 g/dl*,

la care se asociază adesea *edeme*, *hiperlipidemie*, *lipidurie și tulburări de coagulare*.

SN poate fi *pur* sau se poate asocia cu elemente nefritice (hematurie, HTA, insuficienţă renală), situaţie în care se numeşte SN *impur*.

3.6.2. Patogeneză

Rolul podocitului în patogeneza SN

Sita podocitară este elementul principal al barierei de filtrare glomerulară, ce se opune trecerii proteinelor. *Podocitul* este celula afectată primar în glomeruloscleroza focală şi segmentară, nefropatia membranoasă, nefropatia cu leziuni minime şi nefropatia diabetică – cele mai frecvente cauze de SN la adult. Modificările anatomo-patologice clasice observate în ME în toate aceste NG sunt *dispariţia diafragmelor sitei podocitare* şi *ştergerea proceselor podocitare*, care se lărgesc şi se aplatizează.

Consecinţele proteinuriei din SN

Pierderea urinară de albumină depăşeşte capacitatea de sinteză hepatică, antrenând astfel *hipoalbuminemia*.

Pierderea urinară a unor *proteine funcţionale* poate avea numeroase consecinţe:

- transferina → deficit funcţional de fier → anemie feriprivă;
- ceruloplasmina → deficit de cupru;
- proteina transportoare a vitaminei D → osteoporoză, tulburări de creştere;
- transcortina → hipocorticism;
- *thyroxin-binding globulin* (TBG) → hipotiroidie;
- Ig şi complement → risc de infecţii;
- antitrombina III → hipercoagulabilitate sangvină;
- enzime, vitamine → diverse tulburări metabolice;
- proteine transportoare de medicamente → risc de toxicitate medicamentoasă (creşte fracţia liberă).

3.6.3. Manifestări clinice

Urina spumoasă (cu aspect de "guler de bere") se datorează proteinuriei masive.

Edemele se întâlnesc aproape constant în SN. Sunt *albe, moi, lasă godeu*. Inițial sunt discrete, palpebrale, apoi apar și retromaleolar, la gambe, în regiunea lombosacrată și scrotală. Extinderea edemelor este *proporțională cu severitatea hipoalbuminemiei*. Când albuminemia scade sub 1,5 g/dl, practic se constituie anasarcă, cu edeme subcutanate generalizate, revărsate seroase (pleural, pericardic, ascită, hidrocel) și edeme viscerale (edem al peretelui intestinal, edem cerebral, laringian, pulmonar), determinând simptome specifice legate de aceste localizări.

3.6.4. Examenul urinii

Proteinuria masivă, *peste 3,5 g/24 h/1,73 m^2* este elementul esențial al SN. Adesea depășește 5–10 g/zi. În absența colectării urinii din 24 ore, ea poate fi estimată prin raportul proteine/creatinină (mg/mg) dintr-un eșantion de urină; un raport > 2,5 sugerează SN. Proteinuria poate fi:

- *selectivă* – în SN pur, când este constituită în cea mai mare parte din *proteine serice cu masă moleculară mică*: albumină (> 85%), alfa-1, alfa-2 și beta-globuline, transferină, ceruloplasmină, factori ai coagulării etc.
- *neselectivă* – în SN impur, când se pierd și *proteine cu masă moleculară mai mare*, precum IgG. *Indicele de selectivitate* (IS) se definește prin raportul clearance IgG/clearance transferină; proteinuria este considerată selectivă dacă IS < 0,1 și neselectivă dacă IS > 0,2.

Lipiduria este constituită din colesterol, trigliceride și fosfolipide. În urină se evidențiază *cilindri grăsoși*,

corpi lipidici ovali (= celule epiteliale tubulare pline cu lipide) şi *cristale birefringente de colesterol* (cu aspect de "cruce de Malta" în lumină polarizată).

3.6.5. Biochimia sangvină

Hipoproteinemia <6 g/dl şi *hipoalbuminemia <3 g/dl* sunt caracteristice. Electroforeza proteinelor serice mai poate evidenţia alfa-2- şi beta-globuline crescute (din cauza creşterii lipoproteinelor VLDL şi, respectiv, LDL). Gama-globulinele pot fi scăzute în SN sever, din cauza pierderilor urinare (excepţie nefropatia lupică, unde sunt crescute).

Hiperlipidemia este prezentă la marea majoritate a pacienţilor cu SN, proporţională cu nivelul proteinuriei.

Profilul lipidic plasmatic se caracterizează prin:

- creşterea VLDL şi LDL (în 2/3 din cazuri) sau numai a LDL (în 1/3);
- creşterea LDL mici şi dense (sdLDL), foarte aterogene;
- creşterea constantă a colesterolul total şi a LDL-colesterolului;
- creşterea variabilă a trigliceridelor.

Mecanismele acestei hiperlipidemii sunt complexe şi insuficient clarificate. Este implicată în primul rând stimularea sintezei hepatice de LDL şi VLDL, ca reacţie la proteinurie şi hipoalbuminemie, prin activarea HMG-CoA-reductazei şi, respectiv, a acil-CoA:1,2-diaglicerol aciltransferazei.

3.6.6. Tulburările de coagulare

În SN există o stare de *hipercoagulabilitate*, explicată prin:

- *alterări ale factorilor coagulării*: creşterea nivelului seric al factorilor de coagulare II, V, VII,

VIII şi X (din cauza creşterii sintezei hepatice) şi creşterea activităţii trombinei;
- *scăderea antitrombinei III* (anticoagulant), din cauza pierderii sale urinare;
- *alterarea fibrinolizei*: scăderea concentraţiei plasminogenului, ca urmare a pierderii sale urinare;
- *creşterea agregabilităţii plachetare*, asociată hiperlipidemiei şi hipoalbuminemiei.

3.6.7. Diagnosticul SN

Include diagnosticul *pozitiv*, diagnosticul *diferenţial* (cu alte sindroame edematoase), diagnosticul *formei clinice* (pur *vs* impur), diagnosticul *etiologic* şi diagnosticul *anatomo-patologic*.

Puncţia-biopsie renală (PBR) este indicată în *toate cazurile de SN primitiv la adult*. Ea permite diagnosticul formei histologice, furnizează informaţii valoroase pentru prognostic şi permite urmărirea evoluţiei prin biopsii repetate. De asemenea, PBR poate releva diagnosticul unui SN secundar (de exemplu, amiloidoza). Pe de altă parte, PBR nu este indicată, de obicei, în SN secundare, atunci când cauza este deja cunoscută (excepţie notabilă: nefropatia lupică).

3.6.8. Complicaţii

- *Malnutriţia şi tulburările de creştere la copil* sunt consecinţa pierderilor urinare de proteine, vitamine, minerale şi hormoni, precum şi a corticoterapiei. Se manifestă prin întârzierea creşterii, diminuarea maselor musculare, tulburări trofice cutanate (alopecie, unghii friabile), osteomalacie etc.
- *Anemia*, adesea microcitară, se datorează deficitului funcţional de fier, secundar pierderii urinare de transferină.

- *Complicațiile infecțioase* sunt asociate deficitului de Ig și terapiei imunosupresoare. Pot surveni în special infecții urinare și respiratorii, dar și infecții cutanate, septicemii, peritonite primitive etc.
- *Complicațiile trombo-embolice* sunt favorizate de starea de hipercoagulabilitate. Riscurile cele mai mari le au pacienții cu nefropatie membranoasă și cei cu proteinurie și hipoalbuminemie severe. Cel mai frecvent se întâlnesc tromboze venoase, mult mai rar arteriale. *Tromboza venei renale* este o complicație caracteristică SN; se poate manifesta prin dureri lombare, hematurie sau insuficiență renală, iar diagnosticul este stabilit prin explorări imagistice ale venelor renale (echo-doppler, angio-CT sau RMN).
- *Complicații cardiovasculare*. Hiperlipidemia, tulburările de coagulare și HTA, precum și unele dintre afecțiunile cauzale (diabet, lupus, vasculite) reprezintă factori de risc pentru accidente cardiovasculare (coronariene, cerebrale etc.).
- *Boala cronică de rinichi terminală* poate surveni ca urmare a evoluției oricări NG cronice. Proteinuria masivă, caracteristică SN, este nefrotoxică *per se*, accelerând progresia BCR către stadiul terminal.

3.6.9. Tratament

3.6.9.1. Obiective

Prevenirea progresiei către stadiul de BCR terminală (*nefroprotecția*) este un obiectiv esențial în toate nefropatiile cronice. În acest scop, *reducerea TA și a proteinuriei* sunt cruciale. Diminuarea proteinuriei reflectă reducerea presiunii intraglomerulare și ameliorarea leziunilor glomerulare. Proteinuria este, de asemenea, toxică pentru celulele tubulare și pentru

interstiţiu. Reducerea proteinuriei sub nivelul nefrotic se însoţeşte adesea de normalizarea proteinemiei şi a albuminemiei, ameliorarea simptomelor şi diminuarea riscului complicaţiilor SN.

În funcţie de evoluţia proteinuriei, sunt definite:

- *Remisiunea completă* = reducerea proteinuriei la valori <0,3 g/24 h.
- *Remisiunea parţială* = reducerea proteinuriei la valori între 0,3 şi 3,5 g/24 h şi cu cel puţin 50% faţă de nivelul iniţial.

3.6.9.2. Tratamentul nefroprotector nespecific în NG

Tratamentul antihipertensiv şi inhibitorii sistemului RAA

Controlul TA are ca scop atât prevenirea progresiei BCR, cât şi reducerea riscului cardiovascular. *Obiectivul principal* este scăderea şi menţinerea *TA <130/80 mm Hg* sau chiar *<125/75 mm Hg* dacă proteinuria este >1 g/24 h.

Tratamentul non-farmacologic cuprinde: dieta hiposodată, activitatea fizică moderată, scăderea ponderală (la obezi) şi evitarea abuzului de alcool.

Tratamentul farmacologic se începe, de preferinţă, cu un *inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)*. Această clasă de medicamente are, pe lângă efectul de scădere a TA şi independent de acesta, *acţiuni benefice hemodinamice, antiinflamatoare, antiproliferative şi antifibrotice intraglomerulare*, ceea ce îi conferă un avantaj faţă de alte clase de agenţi antihipertensivi din punctul de vedere al nefroprotecţiei. IECA sunt, în general, bine tolerate, chiar şi la pacienţii cu BCR avansată, deşi, în aceste cazuri, se impune mai multă prudenţă. Riscul de *hiperkaliemie* poate fi prevenit prin monitorizarea kaliemiei, restricţia aportului de potasiu şi tratament asociat cu diuretice de ansă. Terapia cu IECA se poate

însoţi, adesea, de o *creştere iniţială a creatininemiei* (cu 10–20%), dar dacă această creştere rămâne stabilă şi moderată, ea nu impune sistarea medicamentului. Se recomandă titrarea progresivă a dozei până la doza maximă tolerată.

Dacă monoterapia cu IECA nu este suficientă pentru atingerea obiectivului TA şi al proteinuriei, se vor adăuga, pe rând: un *diuretic*, un *ARA II* şi, în fine, un *beta-blocant* sau un *blocant calcic non-dihidropiridinic* (diltiazem sau verapamil) sau *clonidină* sau un *alfa-1-blocant*. Diureticele potenţează efectul antihipertensiv al IECA, controlează retenţia hidro-salină şi sunt ieftine. ARA II sunt indicate la pacienţii cu reacţii adverse la IECA (tuse, angioedem). Asocierea IECA + ARA II are un efect antiproteinuric probabil superior fiecăreia din cele două clase de medicamente în parte, dar creşte riscul de hiperkaliemie. Blocantele canalelor de calciu dihidropiridinice (de tipul nifedipinei) trebuie evitate, deoarece, prin stimularea SRAA şi efectul vasodilatator predominant pe arteriola aferentă, cresc presiunea intraglomerulară şi, ca urmare, cresc proteinuria; totuşi, ele pot fi utilizate, în cvadruplă terapie, alături de IECA + diuretice + ARA II, pentru controlul TA.

Restricţia proteică

Reducerea moderată a ingestiei de proteine poate duce la diminuarea proteinuriei. Este indicat un consum proteic zilnic egal cu *0,8–1,0 g/kg + proteinuria (g)*. De asemenea, se recomandă înlocuirea parţială a proteinelor animale cu *proteine din soia*, care au proprietăţi antiproteinurice, antifibrotice şi antioxidante. Monitorizarea respectării restricţiei proteice se poate face prin măsurarea excreţiei urinare de uree în 24 ore.

Alte măsuri terapeutice cu rol nefroprotector

Restricţia aportului de sodiu. Se recomandă reducerea

aportului de Na <1,5–2 g/24 h (<4–5 g NaCl). Complianța pacienților la restricția de Na poate fi verificată prin măsurarea natriurezei (17 mmol Na = 1 g NaCl).

Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice au efecte antiproteinurice și, posibil, nefroprotectoare.

Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statinele) au efecte antiproteinurice, explicate probabil prin reducerea stressului oxidativ și creșterea eliberării oxidului nitric la nivel glomerular. Se recomandă folosirea dozelor maxime de la început (de ex., 40 mg simvastatină). În plus, scăderea colesterolemiei are beneficii cardiovasculare certe.

Diureticele antialdosteronice (spironolactona și eplerenona), în combinație cu IECA, reduc suplimentar proteinuria, dar cresc și riscul de hiperkaliemie severă.

Oprirea fumatului ar putea scădea proteinuria și progresia bolii renale.

Scăderea în greutate la pacienții obezi ar putea fi benefică, știind că obezitatea se asociază cu proteinurie și glomeruloscleroză focală și segmentară.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt, de regulă, *de evitat* la pacienții cu boală renală cronică și HTA. Totuși, în SN severe, pot scădea proteinuria, cu efecte simptomatice favorabile.

3.6.9.3. Prevenirea și tratarea complicațiilor

Tratamentul SN (independent de etiologie și de substratul histologic) cuprinde o serie de măsuri terapeutice *nespecifice*, cu caracter general, vizând *prevenirea și tratarea complicațiilor*:

Dieta trebuie să fie moderat *hiposodată* (<4–5 g NaCl/zi, în funcție de severitatea edemelor și a HTA), *hipoproteică* și *hipolipidică*.

Evitarea eforturilor fizice mari favorizează reducerea proteinuriei și a edemelor. Totuși, pentru prevenirea complicațiilor trombotice și cardiovasculare,

este indicată o *activitate fizică regulată, moderată* – de exemplu, mersul pe jos, în ritm mediu, 3–4 km de două-trei ori pe săptămână.

Tratamentul edemelor implică, pe lângă restricția sodată, administrarea de *diuretice*. Acestea sunt indicate mai ales atunci când există HTA sau/şi semne de congestie pulmonară. În afara acestor două situații, se recomandă mai degrabă evitarea, pe cât posibil, a diureticelor, ținând seama de riscul unor efecte adverse (inclusiv IRA funcțională şi nefrită interstițială) şi posibilitatea mascării efectului terapeutic al medicației imunosupresoare (falsă ameliorare, prin reducerea edemelor). De regulă, se utilizează diuretice *de ansă* (de exemplu, furosemid P.O., 40–160 mg/zi), uneori asociate cu tiazidice sau/şi cu antialdosteronice, pentru potențarea efectului. Sub tratament diuretic trebuie monitorizate: curba ponderală, diureza, TA, ionograma serică (Na, K), ureea, creatinina. Pacienții trebuie cântăriți zilnic, urmărind o scădere în greutate de circa 0,5–1 kg/zi. O depletizare hidro-salină prea brutală (mai ales la copii şi la vârstnici) poate antrena hipotensiune arterială şi poate predispune la insuficiență renală acută şi accidente trombotice.

Tratamentul hiperlipidemiei din SN constă, în primul rând, în tratamentul etiologic şi patogenic al nefropatiei. În ceea ce priveşte dieta, este importantă nu numai *restricția lipidică* cantitativă, dar şi modificarea calitativă a grăsimilor consumate; dieta vegetariană, bazată pe *soia şi ulei de peşte* poate ameliora dislipidemia şi proteinuria. *Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statinele)* au o bună eficiență în scăderea colesterolemiei şi a trigliceridemiei şi sunt bine tolerate; în plus, există unele indicii că statinele ar putea reduce rata de declin a funcției renale, dar acest fapt nu este clar dovedit. *Derivații acidului fibric* prezintă risc crescut de rabdomioliză, din cauza creşterii fracției lor plasmatice libere, în condiții de hipoalbuminemie.

Prevenirea trombozelor cu anticoagulante (heparină S.C. sau antivitamine K) este recomandată caz de hipoalbuminemie severă (<2,0 g/dl). Sub antivitamine K, se urmăreşte menţinerea INR între 2,0 şi 3,0, dar se impune prudenţă din cauza creşterii fracţiei plasmatice libere a acestor medicamente în condiţii de hipoalbuminemie.

Prevenirea infecţiilor include *vaccinare anti-pneumococică* şi *antigripală*. În schimb, administrarea de vaccinuri vii (rujeolă, rubeolă, oreion, varicelă, rotavirus) este contraindicată la pacienţii trataţi cu imunosupresoare.

La femeile fertile, trebuie avute în vedere ***riscurile sarcinii***. Problemele sunt legate atât de potenţialul teratogen al unor medicamente (IECA, ARA II, imunosupresoare), mai ales în primul trimestru, cât şi de riscul fetal (avort, naştere prematură) şi matern (tromboembolism, agravarea bolii renale) la pacientele cu NG severe, necontrolate terapeutic.

3.7. NEFROPATIA CU LEZIUNI MINIME

Nefropatia cu leziuni minime (NLM) este o NG caracterizată prin absenţa leziunilor glomerulare vizibile în MO, precum şi a depozitelor de Ig sau complement în IF. Dintre SN primitive, NLM constituie aproximativ 90% la copiii <10 ani, 50% la adolescenţi şi 15–25% la adulţi.

NLM este *primitivă în majoritatea cazurilor*. Rareori poate fi secundară unor medicamente (AINS, interferon, pamidronat), alergene (polen, înţepături de insecte, vaccinuri) sau neoplazii (boala Hodgkin, carcinoame, mycosis fungoides).

În *patogeneza NLM primitive* pare a fi implicată o *anomalie a limfocitelor T*, responsabilă de eliberarea unei citokine (*„factor circulant de permeabilitate”*)

capabile să provoace *leziuni podocitare* (figura 1). Această citokină nu a fost identificată până în prezent, dar sunt suspectate, printre altele: factorul de permeabilitate vasculară (VPF), hemopexina, IL-8 şi IL-13.

Din punct de vedere *histologic, în MO, glomerulii au aspect normal*, iar în IF *nu se observă depozite imune*. În schimb, ME relevă *dispariţia proceselor podocitare*, dar acest aspect nu este specific pentru NLM, fiind descris şi în alte tipuri de NG cu SN.

Tabloul clinic tipic al NLM la copil este de *SN pur*, ce debutează brutal, cu edeme masive şi proteinurie severă (>10 g/zi). La adult, boala se prezintă cu SN adesea impur, asociat cu HTA sau/şi cu hematurie microscopică.

Biopsia renală nu este iniţial necesară la copiii <10–12 ani cu SN, la care alte NG în afară de NLM sunt extrem de rare.

Complicaţiile caracteristice SN se întâlnesc frecvent în NLM: tromboze, infecţii (pneumonii, peritonită primitivă la copil), osteoporoză etc. La adulţi au fost descrise adesea episoade de *IRA*, având ca substrat probabil fie edemul interstiţial renal, fie o necroză tubulară acută ischemică. *Evoluţia către BCR terminală este excepţională*. *Remisiuni spontane* pot surveni la 25% din cazuri.

Tipic, NLM este o NG *sensibilă la corticoterapie*. *Răspunsul la tratament* se defineşte astfel:

- *remisiune* = reducerea proteinuriei la 0 sau 1+;
- *recădere* = reapariţia proteinuriei ≥2+ după o perioadă de remisiune;
- *recăderi frecvente* = ≥2 recăderi în primele 6 luni după tratamentul iniţial sau ≥4 recăderi în orice perioadă de 12 luni;
- *corticodependenţă* = recădere apărută în cursul perioadei de reducere a dozelor de steroizi sau la mai puţin de 2 săptămâni după oprirea terapiei; se întâlneşte la aprox. 25% din cazuri;

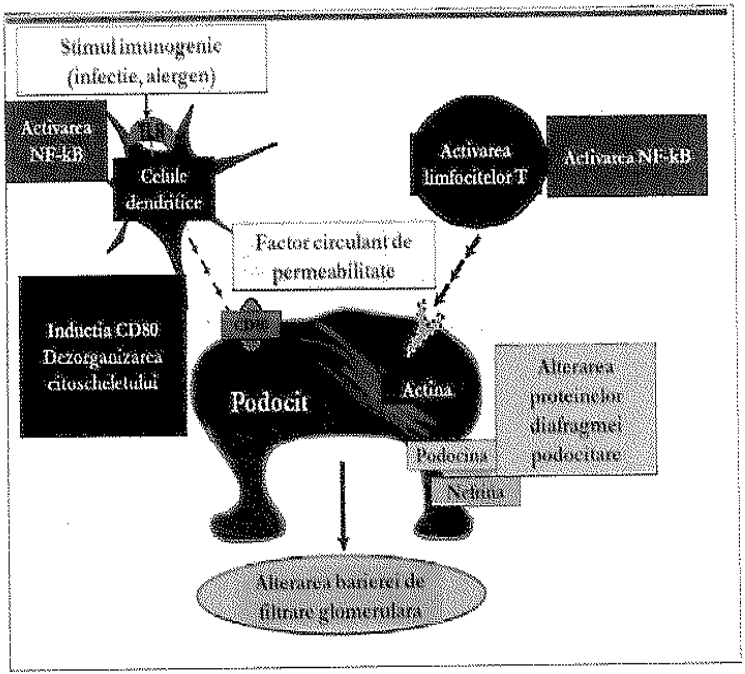


Figura 1. Patogeneza NLM.

- *corticorezistență* = absența remisiunii după 4 săptămâni de corticoterapie zilnică; aceasta nu impune stoparea sau modificarea tratamentului, ci continuarea acestuia conform protocolului, deoarece un răspuns tardiv este posibil.

La copii, tratamentul inițial constă în *prednison* 2 mg/kg/zi (max. 60 mg/zi), 6 săptămâni, apoi 1,5 mg/kg (max. 40 mg) la 2 zile, încă 6 săptămâni, apoi se oprește brusc. Aproape 90% dintre pacienți răspund la corticoterapie în <4 săptămâni, dar 75% vor prezenta recăderi.

Tratamentul recăderilor se face cu *prednison* 2 mg/kg/zi până la remisiune, apoi 1,5 mg/kg odată la 2 zile, 4 săptămâni.

Tratamentul recăderilor frecvente include mai multe opțiuni:

- *prednison* 2 mg/kg/zi, până la dispariția proteinuriei, apoi 1,5 mg/kg odată la 2 zile, apoi scădere progresivă în 2 luni până la 0,5 mg/kg la 2 zile (în total: 3–4 luni);
- *ciclofosfamidă P.O.* 2 mg/kg/zi, 12 săptămâni, *plus prednison* 1,5 mg/kg/2 zile, 4 săptămâni, redus apoi progresiv în decursul următoarelor 4 săptămâni;
- *ciclosporină* 3–5 mg/kg/zi, divizată în 2 prize, timp de 2–5 ani.
- *MMF* 25–36 mg/kg/zi (max. 2 g/zi), divizat în 2 prize zilnice, 1–2 ani, asociat cu *prednison* în doze reduse progresiv;
- *levamisol*, 2,5 mg/kg odată la 2 zile, timp îndelungat (?)

Pentru *tratamentul cazurilor corticodependente, steroizii* sunt preferați, în absența efectelor adverse majore. Alte opțiuni posibile sunt: ciclosporina, tacrolimus, MMF, ciclofosfamida, clorambucilul, levamisolul și mizoribina.

Cazurile corticorezistente impun efectuarea unei

biopsii renale, pentru a se exclude alte NG. Tratamentul optim nu este clar; se pot încerca: ciclosporină, tacrolimus, MMF, metilprednisolon în bolusuri I.V,. ciclofosfamidă, clorambucil, levamisol sau antagonişti SRAA (IECA şi ARA2).

La adulţii cu NLM, agenţii terapeutici, dozele şi durata tratamentului, atât pentru episodul iniţial, cât şi pentru recăderi, nu sunt bine cunoscute; în prezent, indicaţiile sunt similare cu cele din pediatrie. *Tratamentul episodului iniţial* se face cu *prednison* 1 mg/kg/zi, timp de 8–16 săptămâni sau până la remisiune plus încă o săptămână. Remisiuni se obţin la 70–80% din cazuri. Ulterior, se trece la administrare discontinuă, 1 mg/kg la 2 zile, 1 lună, apoi doza se reduce lent. Răspunsul la corticoterapie apare, de regulă, mai tardiv decât la copii; din acest motiv, corticorezistenţa nu poate fi afirmată după mai puţin de 16 săptămâni de tratament. Peste 70% dintre pacienţi prezintă *recăderi*, iar 30–40% au recăderi frecvente. Recăderile rare pot fi tratate cu *corticoizi* sau/şi cu *ciclosporină*, iar recăderile frecvente pot răspunde favorabil la *ciclofosfamidă, ciclosporină* sau *MMF*. Aceiaşi agenţi pot fi folosiţi şi la cazurile corticorezistente sau corticodependente, cu o rată medie de remisiune de 60%.

3.8. GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ŞI SEGMENTARĂ

Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS) reprezintă un *grup eterogen* de NG, definite prin prezenţa unei *scleroze* ce afectează iniţial numai *o parte dintre glomeruli* (GS *focală*) şi numai *o regiune limitată a acestora* (GS *segmentară*).

GSFS constituie *7–20% din totalul NG primare*. Afectează predominant *rasa neagră* (la negrii din SUA, GSFS reprezintă peste 50% din toate cauzele de SN şi

are o prevalență de 4 ori mai mare decât la albi).

Din punct de vedere *patogenic*, GSFS se clasifică astfel (tabelul 2):

- *GSFS prin lezarea directă a podocitelor*
  - *GSFS primară* reprezintă *majoritatea cazurilor de GSFS*. Etiopatogeneza sa nu este clară, dar implică în esență o *alterare structurală și funcțională a podocitelor*. Această alterare ar putea fi indusă de factori precum o proteină nefrotoxică circulantă (neidentificată), infecții virale sau mutații dobândite ale unor proteine podocitare.
  - *GSFS genetice* se întâlnesc rar (1–3% din totalul GSFS). Ele rezultă din *mutații* ale genelor ce codifică diverse proteine implicate în structura sau funcția normală a diafragmei podocitare.
  - În *GSFS secundare*, leziunile podocitare sunt provocate de agresiuni infecțioase, toxice sau tumorale.
- *GSFS secundară unei adaptări nefronice* apare în situațiile cu *hipertensiune și hiperfiltrare glomerulară*, asociate sau nu unei reduceri a numărului de nefroni.
- *GSFS cicatricială* corespunde unei faze de *reparare conjunctivă* a leziunilor inflamatorii determinate de alte GN.

Examenul anatomopatologic în MO arată prezența în unele anse capilare (leziuni *segmentare*) ale unor glomeruli (leziuni *focale*) a unei *scleroze* mezangiale, asociate cu un depozit de substanță hialină PAS-pozitivă (*hialinoză*), ce obliterează parțial lumenele capilare. Când se situează la polul tubular, leziunile aderă la capsula Bowman, realizând *sinechii floculo-capsulare*. De regulă, în IF *nu se evidențiază depozite imune*. În ME, în zonele de scleroză se constată *fuziunea proceselor podocitare*, similară celei descrise în NLM.

Tabelul 2. Clasificarea GSFS.

GSFS prin lezarea directă a podocitelor	*Primară (idiopatică)*		
	Genetică (mutații ale unor proteine podocitare)	*GSFS izolată:*	
		• Nefrina (NPHS1) • Podocina (NPHS2) • Alfa-actinina-4 (ACTN4) • Proteina asociată CD2 (CD2AP) • *Transient receptor potential cation channel-6* (TRPC6) • Fosfolipaza C-ε1 (PLCE1) • Proteina asociată tumorii Wilms-1 (WT1)	
		GSFS asociată unor sindroame genetice:	
		• WT1 • mtDNA $tRNA^{Leu}$ • *Paired homeobox protein* (PAX2) • *Lim homeobox transcription factor 1B* (LMX1B)	Sdr. Frasier Sdr. MELAS (miopatie mitocondrială – encefalopatie –acidoză lactică– stroke) Sdr. renal-colobom Sdr. unghie-rotulă
	Secundară	• *Infecții*: HIV, VHB, VHC, parvovirus B19, • *Toxice, medicamente*: heroină, litiu, pamidronat, interferon-α, ciclosporină, • *Neoplazii*: limfoame, carcinoame, mielom, • Gamapatii monoclonale de semnificație incertă	

GSFS secundară unei adaptări nefronice	*Reducţie nefronică*	• *Congenitală*: agenezia renală unilaterală, hipoplazia renală segmentară, oligomeganefronia • *Dobândită* - Nefrectomie parţială pe rinichi unic - Rinichi transplantat de la copil la adult - Rinichiul controlateral unui rinichi cu stenoză a arterei renale - Nefropatii interstiţiale: nefropatia de reflux, nefropatia analgezică - Nefropatii glomerulare diverse, în stadii avansate - Nefropatii vasculare: preeclampsie, sindrom hemolitic şi uremic, nefroangioscleroză, necroză corticală, ateroembolism - Nefropatia cronică a grefei renale - Nefrită de iradiere - Siclemie
	Hiperperfuzie şi hiperfiltrare glomerulară, fără reducţie nefronică iniţială	• Diabet • Obezitate morbidă • Cardiopatii congenitale cianogene
GSFS „cicatriceală"	Scleroza segmentară rezultă prin vindecarea unei leziuni inflamatorii prealabile (este o veritabilă cicatrice, cu depozite de colagen de tip I şi III)	

Au fost descrise *5 variante histologice* de GSFS: nespecifică, perihilară, celulară, apicală şi colabantă.

De regulă, GSFS primară se manifestă prin *sindrom nefrotic*, pe când formele secundare se prezintă cu proteinurie sub-nefrotică. *HTA*, *hematuria*

şi *scăderea RFG* se întâlnesc frecvent de la debut.

Posibilităţile evolutive ale GSFS primare sunt următoarele:

- remisiune spontană (5–65%)
  - remisiune completă = proteinurie <0,3 g/24 h;
  - remisiune parţială = reducerea proteinuriei <3,5 g/24 h şi cu cel puţin 50% faţă de nivelul iniţial.
- proteinurie persistentă (10–30%);
- insuficienţă renală rapid progresivă (5–15%);
- insuficienţă renală lent progresivă (20–60%).

Factorii de prognostic negativ sunt:

- sexul masculin,
- rasa neagră,
- prezenţa SN,
- procentul de glomeruli afectaţi (>25%),
- forma colabantă,
- afectarea tubulară şi fibroza interstiţială,
- scăderea RFG de la debut.

Remisiunile sunt mai frecvente la cazurile cu forma apicală şi la cele cu proteinurie non-nefrotică. Pe de altă parte, 40% dintre pacienţii cu remisiuni complete vor prezenta *recăderi* (=creşterea proteinuriei >3,5 g/24h după o perioadă de remisiune), în vreme ce pacienţii cu remisiuni parţiale vor continua să aibă un risc crescut de *progresie lentă către BCR terminală.*

Tratamentul GSFS primare fără SN (care are un prognostic bun) impune doar măsuri generale de nefro- şi cardio-protecţie (IECA/ARA2, controlul TA etc). Pe de altă parte, *tratamentul GSFS primare cu SN* implică utilizarea de *agenţi imunosupresori*, într-un mod similar NLM:

Tratamentul iniţial constă în *prednison* 1 mg/kg/zi

(max. 80 mg/zi) sau 2 mg/kg/2 zile (max. 120 mg), cel puţin 4 săptămâni, până la obţinerea remisiunii complete (dacă tratamentul este tolerat), dar nu mai mult de 16 săptămâni. Corticoterapia induce remisiuni complete la 30–75% şi remisiuni parţiale la 50% dintre pacienţi. După obţinerea remisiunii, dozele de prednison se reduc treptat.

Tratamentul recăderilor rare (<1/an) se face la fel ca tratamentul iniţial.

Tratamentul cazurilor cu recăderi frecvente sau corticodependenţă. Cortico-dependenţa este definită ca apariţia a cel puţin 2 recăderi în cursul terapiei cu steroizi sau la mai puţin de 2 săptămâni de la oprirea acesteia. În asemenea cazuri, se asociază *ciclofosfamida* 1,5–2 mg/kg/zi P.O., timp de 2–3 luni.

Tratamentul cazurilor corticorezistente, precum şi al celor cu intoleranţă sau contraindicaţii la steroizi, se face cu *ciclosporină* 3–5 mg/kg/zi, la care se asociază doze mici de *prednison* (0,15 mg/kg/zi, 4–6 luni, apoi scădere progresivă până la oprire). Rata remisiunii este 60–70%, dar recăderile după întreruperea ciclosporinei sunt foarte frecvente. Dacă se obţine remisiune, se continuă tratamentul timp de 1 an, apoi se încearcă reducerea progresivă a dozei, cu 25% la fiecare 2 luni. Dacă nu se obţine remisiune după 6 luni de tratament, se opreşte administrarea. Ca alternativă la ciclosporină, se poate folosi *tacrolimus* 0,1–0,2 mg/kg/zi.

GSFS idiopatică *recidivează pe rinichiul transplantat* în 30–50% din cazuri, adesea foarte precoce post-transplant, determinând frecvent pierderea grefonului renal. În tratamentul acestor recidive sunt utilizate *plasmafereza* şi *imunoabsorbţia*, având ca scop epurarea ipoteticului factor circulant de permeabilitate glomerulară; adăugarea de doze mari de *inhibitori de calcineurină* (ciclosporină, tacrolimus) poate ameliora semnificativ rezultatele.

3.9. NEFROPATIA MEMBRANOASĂ

Nefropatia membranoasă (NM) este o NG caracterizată printr-o *îngroşare uniformă a pereţilor capilarelor glomerulare*, determinată de *depozite subepiteliale de complexe imune*.

NM este una din cauzele cele mai frecvente de SN la adult în ţările occidentale, constituind 20–35% din cazuri. Debutul este, de cele mai multe ori, între *30–50 ani*. Predomină la sexul masculin (B/F = 2/1).

Din punct de vedere *etiologic*, NM poate fi:

- *Primară* (60–80% din cazuri la adult);
- *Secundară*:
  - *medicamente şi substanţe toxice*: săruri de aur, D-penicillamină, AINS, captopril; hidrocarburi, formaldehidă, mercur, solvenţi;
  - *neoplazii*: carcinom bronşic, cancere digestive (colon/rect, esofag, stomac), hemopatii maligne, altele (sân, rinichi, prostată etc);
  - *boli autoimune*: LES (cel mai frecvent); mai rar: poliartrită reumatoidă, tiroidită autoimună, sarcoidoză, sdr. Sjögren;
  - *boli infecţioase cronice*: hepatită B, hepatită C, tuberculoză, lepră, lues, malarie, filarioză, schistosomiază.

Spre deosebire de adulţi, la copii majoritatea cazurilor de NM (75%) sunt secundare.

Anatomo-patologic, în MO leziunea caracteristică NM este *îngroşarea difuză şi globală a MBG, fără proliferări celulare*. Impregnaţia argentică arată prezenţa unor *prelungiri ale MBG (spiculi)*, perpendiculare pe versantul extern. În IF, de-a lungul MBG, între spiculi, se evidenţiază *depozite fin granulare* de IgG şi, adesea, de C3. ME confirmă prezenţa şi localizarea subepitelială (extramembranoasă) a acestor depozite.

Se pot distinge trei stadii evolutive ale bolii:

- *Stadiul 1*: În MO peretele capilar este aproape

normal, spiculii sunt rari. Diagnosticul se bazează pe IF şi ME.

- *Stadiul 2*: Leziuni evidente în MO: MBG îngroşată, cu spiculi proeminenţi.
- *Stadiul 3*: MBG este foarte îngroşată, iar depozitele imune sunt încorporate în aceasta. Impregnaţia argentică arată un aspect „perforat" sau de „lanţ" al MBG.

Patogeneza NM este mediată prin *complexe imune Ag-Ac* (CI). În timp ce în NM secundare sunt adesea detectate CI *circulante*, în NM primitivă se presupune că CI se formează *in situ*, ca rezultat al unei reacţii între un auto-Ac circulant şi un Ag glomerular; studii recente sugerează că acest Ag ar putea fi *endopeptidaza neutră* (NEP) sau *receptorul fosfolipazei A2* (PLA_2R). Complexele imune depozitate sau formate in situ induc activarea complementului, cu formarea *complexului de atac membranar* C5b-9, care determină, la rândul său, activarea şi lezarea podocitelor.

Clinic, NM primară se manifestă în 80% din cazuri prin *sindrom nefrotic*, instalat progresiv, adesea sever. O hematurie microscopică poate fi observată la 1/3 dintre pacienţi. TA şi RFG sunt de obicei normale la debutul bolii. Complementul seric este de asemenea normal.

Înainte de a se putea stabili *diagnosticul* de NM idiopatică, trebuie excluse cauzele posibile de NM secundară. Având în vedere multitudinea acestora, *bilanţul etiologic* al unei NM trebuie să cuprindă numeroase investigaţii:

- *Anamneza şi examenul fizic*: tabagism, medicamente, antecedente familiale, călătorii în ţări cu boli infecţioase endemice, simptome şi semne clinice extrarenale (neoplazii? LES?);
- *Explorări paraclinice sistematice*: hemoleucograma, examene serologice pentru hepatite virale, lues, Ac anti-nucleari, complement seric, radiografie

toracică, test pentru hemoragii oculte în scaun, echografie abdominală şi renală;

- *Alte explorări* (în funcţie de contextul clinic): endoscopie digestivă superioară sau/şi colonoscopie (dacă sunt prezente hemoragii digestive oculte sau tulburări digestive la un pacient > 50 ani sau antecedente familiale de cancer digestiv), mamografie (dacă există antecedente familiale de cancer de sân), antigen specific prostatic (PSA) la bărbaţi peste 45 ani, antigen carcino-embrionar (CEA), examen parazitologic (la călători sau imigranţi), consultaţii specializate. (O „baterie-standard" de teste de screening pentru neoplazii nu este definită).

Evoluţia spontană a NM primitive este variabilă. După 5 ani, se poate constata:

- *remisiune completă* (= scăderea proteinuriei <0,3 g/zi) – în 5–20% din cazuri;
- *remisiune parţială* (= scăderea proteinuriei <3,5 g/zi şi cu cel puţin 50% faţă de nivelul iniţial) – în 25–40%;
- *persistenţa sindromului nefrotic* – în 30%;
- *BCR terminală* – în 15% (35% după 10 ani, 40% după 15 ani).

Complicaţiile trombo-embolice şi cardiovasculare sunt frecvente la pacienţii cu sindrom nefrotic, mai ales la vârstnici.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- vârsta >50 ani,
- sexul masculin,
- sindromul nefrotic sever (proteinurie >10 g/zi),
- HTA,
- scăderea RFG la debutul bolii,
- leziunile tubulare, interstiţiale, vasculare şi/sau GSFS asociate,

Stadiul histologic nu pare să influenţeze prognosticul.

Dat fiind că un număr considerabil de pacienţi cu NM primară evoluează spontan spre remisiune, decizia administrării sau nu a unei terapii imunosupresoare trebuie să ţină seama de *gradul de risc* de progresie către BCR terminală în următorii 5 ani (vezi figura 2):

Pacienţii cu risc redus se definesc prin *RFG normală şi proteinurie ≤4 g/24 h* menţinute pe parcursul a 6 luni de observaţie. Aceşti pacienţi au un prognostic excelent şi nu necesită decât *tratament conservator*, cu IECA sau/şi ARA II.

Pacienţii cu risc mediu se caracterizează prin *RFG normală şi proteinurie 4–8 g/24 h*, persistente timp de 6 luni, în ciuda unui tratament conservator maximal. La aceşti pacienţi se recomandă un tratament *imunosupresor*, cu corticosteroizi şi agenţi citotoxici, 6 luni, astfel (*regimul Ponticelli*):

- *lunile 1,3 şi 5*: *metilprednisolon* I.V. 1 g/zi × 3 zile, apoi *prednison* P.O. 0,5 mg/kg/zi;
- *lunile 2,4 şi 6*: *ciclofosfamidă* P.O. 2,5 mg/kg/zi.

Acest tratament poate induce remisiune la 75% şi poate preveni BCR terminală la cca. 90% din cazuri. Pe de altă parte, agenţii imunosupresori comportă riscul unor efecte adverse severe, iar 25–30% dintre pacienţii la care se obţine remisiune prezintă *recăderi* în următorii 5 ani.

Ciclosporina, administrată în doză de 3–4 mg/kg/zi timp de 6 luni, este o alternativă eficace, fiind asociată cu obţinerea remisiunii complete sau parţiale la 70% din pacienţi, dar cu o rată a recăderilor de 30–40% în următorii 2 ani după încheierea tratamentului.

Recăderile (definite ca reapariţia unei proteinurii >3,5 g/zi după obţinerea unei remisiuni complete sau parţiale) răspund bine la tratament, fie că se folosesc aceiaşi agenţi ca şi pentru episodul iniţial, fie că se foloseşte un tratament alternativ (ciclosporină în loc de steroizi/ciclofosfamidă şi vice-versa).

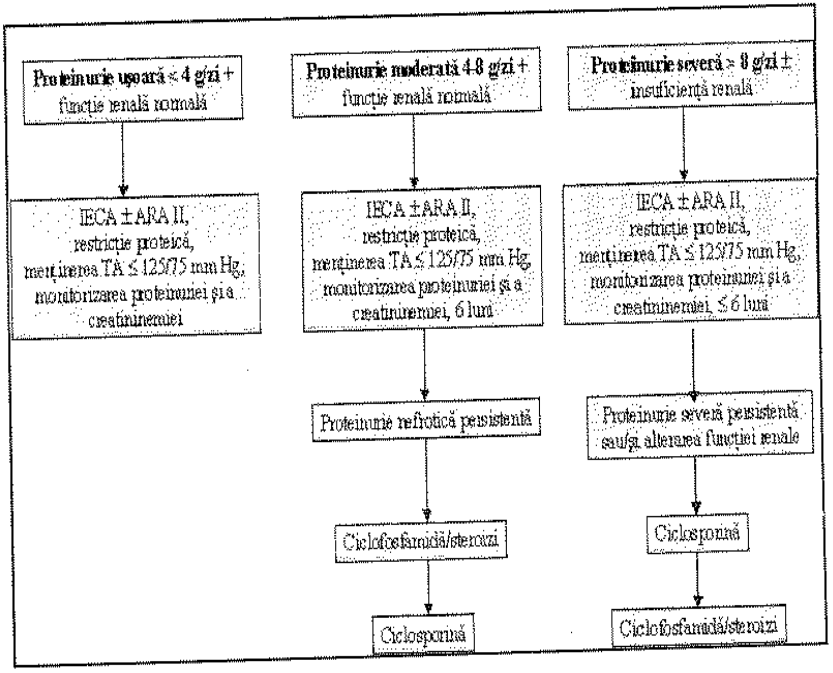


Figura 2. Algoritm de tratament al NM idiopatice (după *D. Cattran*, 2005).

Pacienţii cu risc înalt se definesc prin *deteriorarea progresivă a funcţiei renale* şi/sau *proteinurie >8 g/24 h*, în decursul a 6 luni de urmărire. La astfel de cazuri, *ciclosporina* poate reduce rata de progresie a BCR. Alternativ, se pot folosi *ciclofosfamida + steroizi* (ca mai sus).

Terapia imunosupresoare *nu* este indicată la pacienţii cu BCR avansată (RFG <30 ml/min/1,73 m^2 sau rinichi mici ecografic).

După *transplant renal*, NM primară poate recidiva pe rinichiul transplantat în 30–40% din cazuri. Totuşi, durata de supravieţuire a grefei renale la pacienţii cu NM, în general, nu este diferită de cea observată la pacienţii cu alte tipuri de nefropatii.

Tratamentul NM secundare implică tratamentul etiologic specific (LES, hepatite virale, neoplazii etc.).

3.10. NEFROPATIA CU IgA

Nefropatia cu IgA (NIgA) este o NG idiopatică, caracterizată prin *depozite mezangiale de imunoglobulină A (IgA)*.

NIgA este *cea mai frecventă NG primară* pe plan mondial. Din totalul NG primitive, ea reprezintă aproximativ 50% în Japonia, 30% în Europa de Vest şi 20% în SUA. Afectează cu precădere *sexul masculin*. Poate apare la orice vârstă, dar maximum de incidenţă este *între 20 şi 40 ani*; este rară peste 50 ani. De asemenea, este rară la rasa neagră.

În *patogeneza* NIgA sunt implicate mai multe anomalii ale *sistemului IgA*:

- O *producţie crescută de IgA* (în special de tip IgA1) la nivelul sistemului imun asociat mucoaselor (*MALT*) (posibil, ca răspuns la agresiunea unui Ag necunoscut);
- O *glicozilare anormală a moleculelor de IgA1*

serice, care au tendința de a forma *polimeri* de IgA (*pIgA*) și *complexe imune* IgA-IgG;

- *Depozitarea* intensă în mezangiul glomerular a acestor pIgA și IgA-IgG, prin cuplarea lor cu receptori specifici de pe celulele mezangiale. Aceasta duce la stimularea proliferării acestor celule, creșterea activității lor secretorii (producția de PDGF, TGF-β, TNF-α și MIF), activarea complementului pe calea alternă și a altor procese inflamatorii glomerulare.

Clinic, NIgA se poate prezenta sub diferite forme:

- *Episoade recurente de hematurie macroscopică* (40-50% din cazuri), apărute de obicei în contextul unor *infecții respiratorii* (faringite virale, pneumonii). Spre deosebire de GN acută post-streptococică, hematuria apare precoce, la 24–72 ore de la debutul infecției). Se asociază cu proteinurie minimă. Este forma cea mai frecventă la tineri <25 ani, dar aproape inexistentă după 40 ani.
- *Hematurie microscopică persistentă, asimptomatică* (30–50%), descoperită fortuit, cu ocazia unor examene medicale sistematice sau pentru alte afecțiuni. Proteinuria este variabilă. Se întâlnește mai frecvent >25 ani. Probabil că această formă este în realitate mai frecventă, dar subdiagnosticată.
- *Sindrom nefrotic* – rar (5%); corespunde unei forme histologice cu leziuni minime. Se întâlnește atât la copii, cât și la adulți.
- *Insuficiență renală acută* (5%), asociată fie cu un episod de hematurie macroscopică (necroză tubulară acută), fie cu proliferare extracapilară. Pentru diagnosticul diferențial, biopsia renală este obligatorie, cu excepția cazurilor cu remisiune rapidă spontană a insuficienței renale.
- *Insuficiență renală cronică* (10–20%).

HTA este frecventă; uneori poate îmbrăca o formă malignă.

Explorările de laborator arată: *IgA serice crescute* (în >50% din cazuri), *complexe imune circulante cu IgA* (în >50%), *complement seric normal*, un factor reumatoid de tip IgA (80%).

Diagnosticul de NIgA este puternic sugerat de asocierea hematurie şi/sau proteinurie + IgA serică crescută + C3 seric normal.

Standardul de aur pentru diagnosticul NIgA este însă examenul *anatomo-patologic* renal. Boala se defineşte prin prezenţa de *depozite mezangiale dominante de IgA*, evidenţiate prin IF sau imunhistochimie. Se asociază aproape constant depozite de *C3* şi adesea IgG sau IgM, dar întotdeauna în cantitate mai mică decât IgA.

În MO, glomerulii pot fi normali sau pot prezenta *expansiunea matricei mezangiale* şi *proliferarea celulelor mezangiale*. În majoritatea cazurilor (80%), aceste anomalii sunt *focale şi segmentare*. Foarte rar se pot observa proliferări difuze endocapilare şi excepţional extracapilare. *Leziunile tubulo-interstiţiale* sunt frecvente: infiltrate cu mononucleare, fibroză interstiţială, atrofii tubulare.

Există mai multe *clasificări histologice* ale NIgA. Clasificarea *Oxford* (vezi tabel 3) se bazează pe 4 criterii histologice care au fost identificate ca factori predictivi independenţi pentru prognosticul clinic al bolii.

Diagnosticul diferenţial al NIgA presupune *excluderea unor GN secundare cu depozite mezangiale de IgA* (precum NG din LES, ciroza hepatică, enteropatia glutenică, HIV etc), *ca şi a purpurei Henoch-Schönlein* (considerată ca o formă sistemică a NIgA).

Evoluţia NIgA este cronică şi adesea imprevizibilă. Remisiuni complete spontane sunt posibile în 5–30% din cazuri (mai des la copii, rar la adulţi). Episoade recidivante de hematurie macroscopică, secundare

unor infecții, sunt relativ frecvente; unele se însoțesc de IRA reversibilă. BCR terminală survine la 5–25% dintre pacienți după 10 ani și la 25–50% după 20 ani de evoluție a bolii.

Tabelul 3. Clasificarea *Oxford* a NIgA (2009).

Criteriu	Definiție	Scor
Hipercelularitatea mezangială	< 4 celule mezangiale/arie mezangială = 0 4-5 celule mezangiale/ arie mezangială = 1 6-7 celule mezangiale/ arie mezangială = 2 >8 celule mezangiale/ arie mezangială = 3	M0 ≤ 0,5 M1 > 0,5 (Scorul total reprezintă media scorurilor pentru fiecare glomerul)
Glomeruloscleroza segmentară	Orice procent <100% din glomerul sclerozat sau prezența de adeziuni floculo-capsulare	S0 – absentă S1 – prezentă
Hipercelularitatea endocapilară	Hipercelularitate datorată creșterii numărului de celule din lumenul capilar, care produce îngustarea lumenului	E0 – absentă E1 – prezentă
Atrofie tubulară/fibroză interstițială	Procentul din aria corticală afectat de atrofie tubulară sau de fibroză interstițială	T0 = 0-25% T1 = 26-50% T2 >50%

Factorii de prognostic nefavorabil sunt:

- *Clinici*: vârsta avansată, HTA, proteinuria persistentă (>0,5 g/zi), hematuria microscopică persistentă, insuficiența renală la prezentare;
- *Histologici*: proliferarea difuză, glomeruloscleroza

avansată (>50% din glomeruli), proliferarea extracapilară, fibroza interstițială.

Tratamentul depinde esențialmente de *forma clinică* de prezentare a bolii:

Pacienții cu *funcție renală normală* (creatinina serică ≤1,5 mg/dl sau RFG ≥70 ml/min/1,73 m^2), cu *proteinurie <1 g/zi*, cu sau fără hematurie, cu TA normală și cu leziuni histologice ușoare *nu necesită tratament*, ci doar monitorizare periodică (anuală). Dacă există HTA, se va institui tratament antihipertensiv, urmărind scăderea *TA <130/80 mm Hg*.

Pacienții cu *funcție renală normală și proteinurie ≥1 g/zi* vor fi tratați cu *antagoniști ai SRAA*, având ca obiective reducerea TA <125/75 mm Hg și a proteinuriei <0,5 g/zi. Se va începe fie cu un IECA, fie cu un ARA2. Dacă obiectivele nu sunt realizate, se vor asocia cei doi agenți. Se adaugă, de asemenea, celelalte măsuri de nefroprotecție nespecifice (restricție proteică, oprirea fumatului, tratamentul dislipidemiei etc.).

La pacienții cu *funcție renală normală și proteinurie ≥1 g/zi refractară la tratamentul cu antagoniști ai SRAA* se vor administra *corticosteroizi* P.O., de exemplu: *prednison* 0,5–1 mg/kg/zi, timp de 1–3 luni, apoi scădere progresivă până la 5–10 mg/zi, pentru o perioadă totală de aproximativ 12 luni. Altă opțiune posibilă (regimul *Pozzi*) este administrarea steroizilor în *bolusuri I.V.*, astfel: *metilprednisolon I.V.* 1 g/zi, 3 zile consecutive, la începutul lunilor 1, 3 și 5, plus *prednison* 0,5 mg/kg odată la 2 zile, timp de 6 luni, apoi scădere progresivă. *Administrarea alternă* a prednisonului (odată la două zile) poate reduce riscul efectelor adverse. Se continuă, în paralel, tratamentul cu *antagoniști ai SRAA*.

La pacienții care se prezintă cu *sindrom nefrotic*, dar cu *funcție renală normală* și *leziuni gomerulare minime*, se recomandă *corticosteroizi* P.O., similar NLM: *prednison* 40–60 mg/zi, 4 săptămâni, apoi ½ doză încă 4 săptămâni.

La pacienții cu *funcție renală alterată* (creatinina >1,5 mg/dl sau RFG <70 ml/min/1,73 m^2), dar *stabilă sau lent progresivă*, se vor administra *antagoniști ai SRAA*.

Pacienții care se prezintă cu *insuficiență renală acută* necesită *biopsie renală*, pentru a se face diferența între o necroză tubulară acută și o NIgA rapid progresivă (cu sau fără crescents).

Pacienții cu *insuficiență renală rapid progresivă cu proliferare extracapilară* (definită ca prezența de *crescents* celulari în cel puțin 10% din glomerulii viabili) vor fi tratați cu *steroizi I.V. și P.O. + ciclofosfamidă*, similar altor GN/vasculite rapid progresive crescentice; de exemplu: *metilprednisolon* 0,5–1 g/zi × 3 zile consecutive, apoi *prednison* 1 mg/kg/zi (max. 60–80 mg/zi), 2–3 luni, cu scădere ulterioară progresivă până la 10 mg/zi, doză de întreținere, 1–2 ani, plus *ciclofosfamidă* I.V. 0,5 g/m^2, cel puțin 3 luni, înlocuită apoi (după scăderea proteinuriei și stabilizarea creatininei) cu *azatioprină* 1,5 mg/zi sau *MMF* 1–2 g/zi.

Alte tratamente:

- *Amigdalectomia* a dat rezultate favorabile în unele studii necontrolate, majoritatea efectuate în Japonia. Este o opțiune terapeutică foarte populară în această țară, în special în asociere cu corticoterapia I.V., dar nu și în Occident.
- *Acizii grași omega-3 polinesaturați* (AGPN) – acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic – sunt studiați de peste 25 ani ca posibili agenți terapeutici în bolile renale, având în vedere proprietățile lor antiinflamatorii, antihipertensive și hipolipemiante. Beneficiile la pacienții cu NIgA sunt neclare; totuși, fiind practic lipsiți de efecte adverse, AGPN sunt indicați uneori ca agenți adjuvanți, în asociere cu alte terapii.
- Numeroși *alți agenți terapeutici* (anticoagulante, antiagregante plachetare, danazol, Ig I.V., ciclosporina, MMF, azatioprina etc) nu au dat

rezultate concludente.

NIgA recidivează relativ frecvent pe rinichiul transplantat – în 10–20% din cazuri după 3 ani şi în 30–40% după 5 ani de la transplant – dar de regulă nu afectează prognosticul funcţional al grefonului.

3.11. GLOMERULONEFRITELE MEMBRANO-PROLIFERATIVE

Glomerulonefritele membrano-proliferative (GNMP) reprezintă un grup de NG relativ rare, primitive sau secundare, care se definesc prin următoarele anomalii morfologice:

- *proliferarea celulelor endoteliale şi mezangiale şi expansiunea matricei mezangiale*;
- *îngroşarea difuză a MBG* prin depozite subendoteliale (tipul I), intramembranoase (tipul II) sau subendoteliale şi subepiteliale (tipul III);
- *interpoziţia mezangiului în spaţiul subendotelial*, generând un aspect de duplicare a MBG (în "şine de tramvai"), la examenul în MO.

Există *trei tipuri* de GNMP:

- *Tipul I (GN mezangio-capilară);*
- *Tipul II (boala depozitelor dense);*
- *Tipul III (mixt, GNMP tip I + nefropatie membranoasă).*

Din totalul cazurilor de SN primitiv, GNMP constituie 7% la copil şi 12% la adult. Majoritatea pacienţilor au tipul I. Tipul II este rar, reprezentând <20% dintre GNMP la copii şi <1% la adulţi. Tipul III este, de asemenea, relativ rar. GNMP sunt mai frecvente la rasa albă şi la sexul feminin. Formele primare sunt mai des întâlnite la copii, în timp ce formele secundare predomină la adulţi.

GNMP se pot prezenta clinic prin:

- anomalii urinare asimptomatice (25–30%),
- sindrom nefritic acut (15–30%),
- sindrom nefrotic (40–65%),
- hematurie macroscopică recurentă (10–20%),
- insuficiență renală acută (când se asociază proliferare extracapilară),
- insuficiență renală cronică.

HTA este prezentă la debutul bolii la 1/3 dintre pacienți.

Scăderea C3 seric este caracteristică, în toate cele trei tipuri (în special în tipul II).

Factorii nefritici sunt, de asemenea, frecvent întâlniți în GNMP. Există trei factori nefritici:

- *NFc* (C4NEF) stabilizează convertaza C3 a căii clasice, C4b2a, inducând astfel o activare continuă a căii clasice a complementului.
- *NFa* (C3NEF) este un autoanticorp orientat împotriva convertazei C3 a căii alterne, C3bBb. Legarea NFa de C3bBb stabilizează complexul, prevenind degradarea sa de către inactivatorii naturali, ceea ce duce la activarea continuă a complementului pe calea alternă şi consumul cronic al C3.
- *NFt* stabilizează convertaza C5 properdin-dependentă a căii alterne, 2C3bBbP, determinând astfel activarea şi consumul C5. NFt activează, de asemenea, componentele terminale ale complementului, ce formează complexul de atac membranar, C5b-C9.

GNMP au, în general, o evoluție lent progresivă. În 10 ani, 40% din cazuri ajung la BCR terminală.

3.11.1. GNMP de tip I (GN mezangio-capilară)

În țările dezvoltate incidența GNMP tip I a scăzut progresiv (posibil, datorită scăderii incidenței bolilor

infecţioase). Pe de altă parte, în ţările neindustrializate, ea reprezintă o proporţie semnificativă din totalul GN. Se întâlneşte cel mai adesea la *copii mari şi adulţi tineri* (90% din cazuri apar între 6–30 ani).

Poate fi *primitivă* sau *secundară*. Formele secundare sunt mai frecvente şi pot avea numeroase etiologii (vezi tabelul 4). *Hepatita cronică cu VHC* şi cu crioglobulinemie mixtă secundară este responsabilă de 10% (în SUA) până la 80% (în Italia) din cazurile de GNMP tip I.

Tabelul 4. Cauze de GNMP secundare.

GNMP cu complexe imune	• Boli autoimune: LES, sdr. Sjögren, poliartrită reumatoidă, deficite congenitale de complement, sclerodermie, boala celiacă etc.; • Infecţii cronice: virale (VHB, VHC), bacteriene (endocardită, infecţii de şunt, abcese viscerale multiple, lepră etc.), parazitare (malarie, schistosomiază); • Altele: ciroză hepatică, deficit de α-1-antitripsină
GNMP asociate cu microangiopatii trombotice cronice sau vindecate	• SHU/PTT în faza de vindecare, sdr. antifosfolipidic, nefrita de iradiere, siclemia
GNMP prin depozite de paraproteine	• Crioglobulinemia tip I, macroglobulinemia Waldenström, glomerulopatii fibrilare şi imunotactoide, boala depozitelor de lanţuri uşoare sau grele de Ig
GNMP paraneoplazice	• Limfoame, leucemii, carcinoame

Leziunile glomerulare sunt *difuze şi globale*. În MO, glomerulii sunt măriţi şi prezintă *creşterea globală a*

celularității și a matricei mezangiale și *proliferare endocapilară. Infiltrarea cu leucocite* mononucleare și neutrofile contribuie în plus la hipercelularitatea glomerulară, care determină un aspect de „hiperlobulare" (de unde numele de „*GN lobulară*"). În 10–20% din cazuri se poate adăuga o proliferare extracapilară (*crescents*).

Un alt aspect caracteristic este *îngroșarea difuză și duplicarea MBG* (cu aspect de „șine de tramvai" sau de „dublu contur"), evidențiată prin colorație PAS sau argentică. În ME se observă că această anomalie este consecința *interpoziției celulelor mezangiale* (uneori și a leucocitelor) *în spațiul subendotelial*, asociată cu *formarea de material nou de tip MBG* între aceste celule și celulele endoteliale. IF evidențiază *depozite granulare subendoteliale și mezangiale de C3 și, uneori de IgG și IgM.*

Depozitele glomerulare de complexe imune pot proveni din circulație sau pot fi formate *in situ*. Natura Ag implicat nu este cunoscută. Complexele imune induc activarea complementului și eliberarea de citokine și chemokine, care, la rândul lor, stimulează influxul de celule inflamatorii și proliferarea celulelor mezangiale și endoteliale. Leucocitele eliberează factori oxidanți și proteaze, ce determină leziuni ale peretelui capilar și proteinurie.

Dintre *factorii nefritici*, NFc se întâlnește la 15%, NFa la 20–50%, iar NFt la 20% din cazuri. Rolul acestor factori nefritici în patogeneza bolii nu este clar; se presupune că activarea complementului și hipocomplementemia consecutivă ar putea determina un deficit de epurare a complexelor imune din circulație.

Clinic, GNMP de tip I se prezintă cu *SN impur* (cel mai frecvent), *sindrom nefritic cronic* sau *anomalii urinare asimptomatice.* În ser, în 50% din cazuri se observă *scăderea C3* și, uneori, a C4.

Evoluția GNMP tip I este *lent progresivă.*

Remisiunile spontane sunt rare (<10%). *Factorii de prognostic negativ* sunt: vârsta tânără la debut, SN persistent, proliferarea extracapilară şi insuficienţa renală prezentă la data diagnosticului.

După transplant renal, GNMP tip I recidivează în 30–70% din cazuri, ducând la pierderea funcţiei grefonului renal în 30–40% din acestea.

Recomandările terapeutice actuale în funcţie de forma clinică sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Tratamentul GNMP primitive tip I la adult.

Forma clinică	Tratament
Fără sdr. nefrotic şi cu funcţie renală normală	IECA sau ARA2 Monitorizare trimestrială
Cu sdr. nefrotic sau/şi scăderea RFG	Antiagregante plachetare: aspirină 325-500 mg/zi ± dipiridamol 75 mg × 3/zi, timp de 6-12 luni. În caz de eşec, se pot încerca corticosteroizi sau/şi alte imunosupresoare (MMF, ciclofosfamidă).
Rapid progresivă (crescentică)	Metilprednisolon în bolusuri I.V., urmate de prednison şi ciclofosfamidă P.O.

3.11.2. GNMP de tip II (boala depozitelor dense)

Este o boală *rară*, care afectează, de regulă, *copiii* între 5–15 ani.

Hipercelularitatea şi hiperlobularea glomerulară, caracteristice GNMP de tip I, sunt descrise în numai 25% din cazurile de GNMP tip II. Patognomonică este însă prezenţa unor *depozite eozinofile ce formează o bandă densă*, continuă sau întreruptă, *în centrul MBG*, de unde şi denumirea de „boală a depozitelor dense". În IF se remarcă *depozite de C3 în pereţii capilarelor*, iar în ME, anomalia esenţială este prezenţa unui *strat*

electron-dens în centrul laminei densa a MBG. Astfel de depozite se pot întâlni şi în alte organe (vezi mai jos).

Activarea sistemică necontrolată a complementului pe cale alternă pare să fie baza fiziopatologică a acestei boli. *Hipocomplementemia* este frecventă şi caracteristică. Factorul *NFa (C3NEF)* este prezent la peste 80% dintre pacienţi.

Manifestările clinice renale sunt variabile: *anomalii urinare asimptomatice, sindrom nefritic* sau *sindrom nefrotic impur. Scăderea C3* în ser este marcată şi aproape constantă, indicând activarea căii alterne a complementului.

Localizarea depozitelor dense în membrana coriocapilară a lui Bruch, sub epiteliul retinian pigmentar – *corpi Drüsen* – poate duce la *degenerare maculară*, cu afectarea acuităţii vizuale şi a câmpului vizual.

Lipodistrofia parţială dobândită este o altă anomalie asociată frecvent cu GNMP tip II şi cu NFa. Patogeneza sa este legată de depozitarea de componente activate ale complementului în ţesutul adipos, care determină distrucţia adipocitelor. Se manifestă prin pierderea grăsimii subcutanate în jumătatea superioară a corpului şi poate precede adesea cu mai mulţi ani apariţia nefropatiei.

Evoluţia GNMP tip II este de regulă mai rapidă decât a GNMP tip I, cu o supravieţuire renală medie de 5–10 ani. Rata de recidivă a bolii pe rinichiul transplantat este variabilă (20–100%).

Tratamentul GNMP tip II se bazează, în principal, pe *măsuri nespecifice*: controlul TA, IECA/ARA2, statine.

3.11.3. GNMP de tip III

Este o formă rară de NG, care se caracterizează din punct de vedere anatomo-patologic printr-un aspect mixt, de *GNMP tip I asociată cu nefropatie*

membranoasă, cu depozite de complexe imune localizate atât subendotelial (ca în GNMP tip I), cât şi subepitelial (ca în NM). Depozitele conţin C3, properdină şi C5-C9, ceea ce indică activarea căii alterne a complementului şi a complexului de atac membranar. Aceste depozite pot induce liza MBG şi pot stimula neofomarea de MBG.

Factorul nefritic t (*NFt*) este întâlnit la 60–80%, iar C3 este scăzut la 50% din pacienţi.

Prognosticul şi tratamentul nu sunt cunoscute.

3.12. GLOMERULONEFRITELE EXTRACAPILARE

Glomerulonefritele extracapilare (GNEC) sau *crescentice* sunt NG caracterizate printr-o *proliferare celulară intensă în spaţiul de filtrare* (spaţiul urinar sau spaţiul Bowman) al corpusculului renal.

Din punct de vedere clinic, GNEC au adesea o *evoluţie rapid progresivă* spre BCR terminală, în câteva săptămâni sau luni. Deşi noţiunile de *GNEC* şi *GN rapid progresivă (GNRP)* sunt în mare măsură superpozabile, există cazuri de GNEC cu evoluţie relativ lentă, după cum există GNRP fără proliferare extracapilară.

Sunt boli rare (7 cazuri/100.000 loc./an), întâlnite mai ales la vârstnici.

Din punct de vedere *etiologic*, pot fi *primitive* sau *secundare* (vezi tabelul 6).

Patogeneza este *mediată imun*. Există *trei tipuri* principale de GNEC, în funcţie de mecanismul patogenic fundamental şi de aspectul anatomo-patologic în IF:

- *Tipul I: cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (Ac anti-MBG)* (10–20%). Aceşti Ac au specificitate faţă de un epitop din structura colagenului din MBG (Ag Goodpasture).
- *Tipul II: prin depozite de complexe imune* (30-40%).

Complexele imune fie provin din circulație, fie se formează *in situ*. Antigenele implicate sunt variabile, de origine exogenă sau endogenă.

- *Tipul III: asociat cu anticorpi anti-neutrofilici citoplasmatici (ANCA)* (50–60%). ANCA sunt capabili să inducă activarea neutrofilelor, care eliberează proteaze şi radicali liberi de oxigen, provocând leziuni ale celulelor endoteliale.

Tabelul 6. Etiologia GNEC secundare.

Tipul GNEC	GNEC secundare
Ac anti-MBG	• Sdr. Goodpasture
Complexe imune	• Boli infecțioase: infecții streptococice, endocardită bacteriană, abcese viscerale, VHB, VHC • Boli autoimune sistemice: LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mixtă, sarcoidoza • Neoplazii: carcinoame, limfoame non-Hodgkin • Medicamente: allopurinol, rifampicină, hidralazină • Toxice: siliciu, metale grele, solvenți organici
ANCA	• Poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss

Procesele inflamatorii autoimune induc leziuni şi *rupturi focale ale MBG*. Aceste rupturi permit trecerea proteinelor şi a elementelor figurate din sânge în spațiul urinar, cu activarea consecutivă a cascadei *coagulării* şi a unor *fenomene inflamatorii* complexe la acest nivel.

Crescent-ul este constituit din celule epiteliale

parietale, celule inflamatorii (macrofage, limfocite, polinucleare) şi fibrină. În stadiile iniţiale, fibrina predomină, iar celulele sunt rare. Ulterior, proliferarea celulară se accentuează, celulele se dispun în straturi concentrice şi comprimă parţial sau total floculusul (*crescent celular*). În stadii mai avansate, celulele apar mai puţin numeroase şi incluse într-o reţea de fibre de colagen (*crescent fibro-celular*). Treptat, celulele se rarefiază şi dispar, lăsând locul unei lame dense de colagen (*crescent fibros*).

Floculusul glomerular subiacent are aspecte morfologice variabile; poate fi normal sau poate prezenta rupturi focale ale MBG, arii de necroză, proliferare endocapilară sau scleroză. Interstiţiul prezintă adesea edem şi infiltrat inflamator. Tubii sunt frecvent obstruaţi cu cilindri hematici. Vasele sunt normale, cu excepţia cazurilor de vasculită necrozantă.

Criteriile anatomo-patologice definitorii pentru GNEC includ prezenţa *crescents* în cel puţin *50% dintre glomeruli*, formaţi din minimum *două straturi celulare* şi ocupând cel puţin *50% din suprafaţa spaţiului de filtrare*.

Examenul în *IF* oferă două informaţii esenţiale: (1) evidenţierea depozitelor de *fibrină* sugerează caracterul acut, recent al leziunilor şi (2) aspectul *depozitelor imune* permite clasificarea GNEC în unul din cele trei tipuri:

- *Tipul I* – prezintă *depozite liniare de Ig de-a lungul MBG,*
- *Tipul II – depozite granulare de Ig şi complement,*
- *Tipul III – fără depozite imune.*

Clinic, debutul poate fi *acut* ori *insidios*. Perioada de stare se manifestă cu *oligurie* sau chiar anurie, edeme şi HTA moderată. Examenul urinii relevă *proteinurie moderată* (1–2 g/zi), *hematurie, cilindri hematici, leucociturie*.

Explorările imunologice sunt foarte importante pentru diagnosticul etiologic, putând evidenția Ac anti-MBG, ANCA, ANA, crioglobuline, hepatite virale etc. *Biopsia renală* este necesară pentru stabilirea diagnosticului de GNEC, a tipului patogenic și a unor elemente de prognostic.

Funcția renală este afectată în majoritatea cazurilor încă de la debut și se deteriorează rapid, evoluând inexorabil spre BCR terminală în absența tratamentului. GNRP este definită de obicei prin dublarea creatininemiei în mai puțin de 3 luni. *Factorii de prognostic negativ* din punct de vedere renal sunt: GNEC cu Ac anti-MBG, vârsta >60 ani, oliguria, funcția renală alterată la momentul diagnosticului, crescents în >75% din glomeruli, fibroza interstițială și atrofia tubulară.

Tratamentul GNEC depinde de tipul patogenic și de etiologie. GNEC asociate cu complexe imune (din LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemie) și cu *ANCA* (poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener) sunt discutate în capitolele respective. GNEC primitive de tip II și III se tratează similar cu vasculitele sistemice asociate cu ANCA.

3.12.1. Sindromul Goodpasture

Sindromul Goodpasture (SG, boala Goodpasture sau boala cu Ac anti-MBG) este o boală autoimună, de cauză necunoscută, ce se caracterizează prin triada *hemoragii alveolare difuze, GNEC* și *prezența în circulație de Ac anti-MBG.*

Este o boală rară, cu o incidență anuală <1 caz la 1 milion. Se întâlnește cu precădere la bărbați între 20–30 de ani și la femei între 50–70 de ani. Este mai frecventă la rasa albă.

Anticorpii anti-MBG sunt auto-Ac (de regulă, de tip IgG1), care induc leziuni inflamatorii renale și

pulmonare ca urmare a legării lor de un Ag din structura MB glomerulare şi alveolare. Acest Ag (numit *Ag Goodpasture*) aparţine domeniului non-colagenic al lanţului α3 al colagenului de tip IV.

Manifestările clinice ale SG sunt:

- *Manifestări generale*: febră, scădere ponderala, astenie, artralgii, mialgii.
- *Manifestări pulmonare*: tuse, hemoptizii, dispnee, raluri crepitante, infiltrate pulmonare bilaterale. Hemoragiile pulmonare masive duc la insuficienţă respiratorie acută şi anemie severă.
- *Manifestări renale*: sdr. nefritic, cu hematurie, uneori macroscopică, cilindri hematici, proteinurie moderată, oligurie, edeme. Insuficienţa renală, frecventă în momentul diagnosticului, are adesea o *progresie foarte rapidă*.

Manifestările renale şi respiratorii coexistă în 60–80% din cazuri, în 20% apare afectare renală izolată, iar <10% se prezintă cu simptomatologie exclusiv pumonară. Asocierea hemoragii alveolare difuze + GN acută poartă numele de *sindrom pulmo-renal*.

Nivelul seric al Ac anti-MBG se corelează cu activitatea clinică a bolii. La circa 1/3 din pacienţi se găsesc şi ANCA.

Biopsia renală este standardul de aur pentru diagnosticul SG. La examenul microscopic cu IF se evidenţiază *depozite liniare continue de IgG de-a lungul MBG*, asociate frecvent cu depozite granulare de C3. În MO se constată *crescents* într-un procent variabil de glomeruli (5%–100%).

Diagnosticul diferenţial al SG se face cu alte cauze de sindrom pulmo-renal. Trebuie excluse în primul rând vasculitele asociate cu ANCA, care constituie etiologia cea mai frecventă (60%) a acestui sindrom. Mai rar, un sindrom pulmo-renal se poate întâlni în LES, crioglobulinemie, purpura Henoch-Schönlein, intoxicaţia cu cocaină sau după citostatice.

SG este o afecțiune deosebit de gravă, care în trecut era asociată cu o rată a deceselor de peste 90% și cu o durată medie de supraviețuire de doar 4 luni. Introducerea plasmaferezei și a medicației imunosupresoare a revoluționat însă prognosticul acestei boli, cu scăderea mortalității în prezent <10%.

Prognosticul renal depinde de funcția renală la debut; dacă creatininemia inițială este >6 mg/dl (sau pacientul necesită dializă), boala evoluează spre BCR terminală în majoritatea cazurilor; dimpotrivă, dacă pacientul se prezintă cu o creatininemie <2 mg/dl, această evoluție poate fi prevenită. De asemenea, procentul de glomeruli cu crescents la biopsia renală este un factor prognostic important.

Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale constă, de la caz la caz, în: hemodializă, oxigenoterapie, transfuzii de concentrat eritrocitar.

Tratamentul patogenic cuprinde *plasmafereza* și *terapia imunosupresoare*, pe bază de corticosteroizi și ciclofosfamidă.

- *Plasmafereza* are rolul de a epura rapid Ac anti-MBG din circulație. Se recomandă schimburi plasmatice de 50–60 ml/kg (maximum 4 l), zilnic sau odată la două zile, până la 14 ședințe sau până la dispariția Ac anti-MBG. Plasma extrasă se înlocuiește cu soluție de albumină umană 5%, la care se poate adăuga plasmă proaspătă congelată (1–2 l) la pacienții cu hemoragii severe. Interesul plasmaferezei este, în primul rând, de a controla hemoragiile pulmonare, care răspund rapid la acest tratament. Din punct de vedere al prognosticului renal, plasmafereza este benefică la 85% dintre pacienții cu funcție renală inițial normală, dar la numai 8% din cei ce se prezintă cu creatinina >6 mg/dl.
- *Corticoterapia* constă în *prednison* 1 mg/kg/zi (max. 60 mg/zi), doză care se reduce progresiv

după obținerea remisiunii. Durata totală recomandată a tratamentului este de 6 luni.

- *Ciclofosfamida* se administrează P.O. 2–3 mg/kg/zi, timp de 3 luni. Dacă Ac anti-MBG persistă, tratamentul se prelungeşte până la dispariţia acestora.

Cu acest tratament, rata de supravieţuire a pacienţilor este de >80% la 5 ani. Dacă se obţine remisiunea, SG de regulă nu recidivează. Pe de altă parte, în aproximativ 40% din cazuri evoluţia către BCR terminală nu poate fi împiedicată. După transplant renal, SG recidivează rareori pe rinichiul transplantat (3–10% din cazuri), cu consecinţe variabile asupra funcţiei grefonului.

3.13. GLOMERULONEFRITE SECUNDARE POST-INFECŢIOASE

3.13.1. Glomerulonefrita acută post-streptococică

Glomerulonefrita acută post-streptococică (GNAPS) este o boală frecventă în *regiunile sărace* de pe glob, unde afectează cu precădere *copiii <15 ani.* În ţările industrializate occidentale a devenit rarisimă, fiind întâlnită mai ales la vârstnici şi la persoane debilitate (alcoolici, consumatori de droguri etc).

GNAPS este o GN *autoimună*, secundară unei *infecţii streptococice.* În patogeneza sa sunt incriminate două Ag streptococice: receptorul plasminei asociat nefritei (*NAPlr*) şi exotoxina pirogenă streptococică B (*SPEB*). SPEB este produsă de tipurile nefritigene de streptococ beta-hemolitic grup A. SPEB şi NAPlr se leagă de plasmină şi se depun la nivel glomerular, unde induc activarea complementului pe cale alternă şi expresia de factori chemotactici (MCP), citokine (IL-6,

IL-8, TNF-α), factori de creştere (TGF-β) şi molecule de adeziune de către leucocite şi celulele mezangiale, antrenând un proces inflamator glomerular. Se presupune că şi alte Ag streptococice ar putea fi de asemenea implicate.

Clinic, boala debutează la 1–12 săptămâni (cel mai frecvent, la 2–3 săptămâni) după o infecţie streptococică faringiană sau cutanată şi se manifestă prin *sindrom nefritic acut* cu: edeme, HTA moderată (dar care se poate complica la copii cu encefalopatie hipertensivă sau edem pulmonar acut), oligurie, proteinurie <1 g/24 ore, hematurie microscopică sau macroscopică (30%) şi cilindri hematici. În ser, *C3 şi CH50 sunt scăzute* (ca urmare a activării complementului pe cale alternă), dar C1q, C2 şi C4 sunt normale. Se depistează *Ac anti-streptococici* precum ASLO sau anti-DNA-aza B în titru crescut.

De regulă, *PBR nu este necesară* decât în anumite cazuri (insuficienţă renală prelungită, SN persistent, hematurie macroscopică recidivantă sau lipsa normalizării C3 după 8 săptămâni), pentru diagnosticul diferenţial cu alte NG.

GNAPS este o *GN proliferativă difuză endocapilară*. În MO se observă un infiltrat difuz cu monocite, limfocite, neutrofile şi eozinofile în lumenul capilar şi o proliferare celulară endotelială şi mezangială. În IF, în funcţie de localizarea complexelor imune, se disting trei tipuri de GNAPS: (1) cu depozite granulare fine de IgG şi C3 în mezangiu şi în pereţii capilarelor, subendotelial (30%) – formă întâlnită în faza precoce a bolii; (2) cu depozite granulare mari, neregulate (*"humps"*) de-a lungul anselor capilare, subepitelial (30%); (3) cu depozite mezangiale (40%). Un număr mic de cazuri (<5%) asociază proliferare extracapilară (*crescents*).

La copii, *prognosticul* este de regulă excelent: durata evoluţiei bolii este în medie 4–7 zile, iar persistenţa

unor sechele pe termen lung (anomalii urinare, HTA, retenție azotată) este rară (<5%). În schimb, la vârstnici și la tarați GNAPS se complică frecvent cu IRA (60%), insuficiență cardiacă (40%), SN (20%) și deces (20–25%). Formele cu proliferare extracapilară au o evoluție rapid progresivă.

Tratamentul GNAPS constă în eradicarea infecției streptococice cu *penicilină*. (Orice pacient cu GNAPS trebuie tratat ca având infecție streptococică activă, chiar dacă aceasta este inaparentă clinic.) Corticosteroizii sunt indicați numai în formele rapid progresive.

3.13.2. Glomerulonefrita asociată endocarditei bacteriene

Endocardita bacteriană (EB) poate fi subacută (cauzată de obicei de *Streptococcus viridans*) sau acută (produsă cel mai frecvent de *Staphylococcus aureus*). În studii necroptice, GN au fost evidențiate la 25% din cazurile de EB subacută și la 40% din cele cu EB acută. *Patogeneza* GN se datorează depunerii glomerulare de *complexe imune* ce conțin Ag bacteriene.

Histologic, GN se caracterizează prin infiltrate cu neutrofile și monocite, proliferare endotelială și mezangială și depozite granulare de IgG, IgM și C3 în mezangiu și subepitelial al capilarelor. Leziunile pot fi *focale* sau *difuze*.

Formele focale se manifestă prin sindrom nefritic acut, cu proteinurie minimă și insuficiență renală ușoară, neprogresivă, sau anomalii urinare asimptomatice. *Forma difuză* are evoluție mai severă, uneori cu SN sau GNRP. În ser, *C3 și C4 sunt scăzute* (70–90%); uneori apar crioglobuline (tip III).

Diagnosticul EB se bazează pe hemoculturi și pe evidențierea vegetațiilor valvulare la examenul echocardiografic. Tratamentul implică antibioterapie și, eventual, protezare valvulară.

3.13.3. Nefropatia asociată cu HIV (HIVAN)

Nefropatia asociată cu HIV (HIVAN) este *una dintre cauzele principale de BCR terminală la tinerii afro-americani*. În SUA sunt raportate aproximativ 800-900 cazuri noi de HIVAN în fiecare an, din care 90% la populația de culoare.

HIVAN survine de obicei la pacienți cu *boală HIV avansată*, cu limfopenie CD4 <200/mm^3. Tipic, se prezintă cu *sindrom nefrotic* și *rinichi de dimensiuni mari* echografic. Evoluția spontană este relativ rapidă spre BCR terminală.

Patogeneza HIVAN implică *infecția directă cu virusul HIV a podocitelor*.

La examenul *anatomo-patologic* macroscopic rinichii sunt hipertrofiați, palizi și edemațiați. În MO, HIVAN are aspectul unei *GSFS colabante*. Hipertrofia și hiperplazia podocitară obturează lumenele capilare și uneori și spațiul urinar, formând pseudo-crescents. Hialinoza, celulele spumoase și sinechiile lipsesc în faza acută, dar pot apare în fazele avansate, când GSFS colabantă poate evolua spre o GSFS nespecifică. În IF se observă depozite de *IgM și C3*. În ME podocitele prezintă ștergerea pedicelelor, iar în celulele endoteliale se remarcă *incluziuni tubulo-reticulare* caracteristice.

Leziunile tubulo-interstițiale sunt constante în HIVAN, uneori fiind mai severe decât cele glomerulare. *Tubii sunt dilatați*, cu aspect *microchistic* (ceea ce explică hipertrofia renală). Interstițiul este infiltrat cu leucocite, în special limfocite T.

Diagnosticul HIVAN impune efectuarea PBR pentru a se exclude alte cauze de afectare renală la pacienții cu HIV, precum NG mediate prin complexe imune, GSFS idiopatică sau NG induse de medicamente.

Tratamentul HIVAN se bazează pe *terapia antiretrovirală*. Aceasta poate încetini progresia către

BCR terminală şi uneori determină ameliorări clinice şi histologice renale. Se recomandă tratament adjuvant cu IECA sau ARA2. Corticoterapia poate fi utilă pentru formele rapid progresive sau cu inflamaţie interstiţială intensă. Transplantul renal poate fi luat în considerare la cazuri selecţionate, la care infecţia cu HIV este bine controlată.

3.13.4. Alte glomerulonefrite post-infecţioase

Numeroase *bacterii* au fost identificate la originea unor GN: *streptococi, stafilococi, pneumococ, enterobacteriacee, Neisseria meningitidis, Brucella, Salmonella, Yersinia, Legionella, Leptospira, Treponema pallidum, Rickettsia*. Sediul infecţiei primare poate fi ORL, dentar, digestiv, uro-genital etc. Se întâlnesc mai frecvent la alcoolici şi diabetici. Histologic, se caracterizează prin proliferări endo- sau/şi extracapilare.

De asemenea au fost descrise GN asociate unor infecţii *parazitare*, precum: *Plasmodium, Schistosoma, Leishmania, Tripanosoma brucei, Echinococcus granulosus* etc. Formele histologice sunt GNMP (manifestate prin anomalii urinare asimptomatice sau sindrom nefritic) sau NM (de obicei, cu SN).

CAPITOLUL 4

NEFROPATIA DIABETICĂ

4.1. DEFINIŢIE

Nefropatia diabetică (ND) este o complicaţie cronică a diabetului zaharat (DZ), care apare atât în DZ tip 1 cât şi în DZ tip 2, la 20-40% din cazuri şi reprezintă cea mai frecventă cauză a bolii cronice de rinichi.

În rinichiul diabetic există două mari categori de leziuni:

Leziuni specifice diabetului, cunoscute generic sub denumirea de nefropatie diabetică, reprezentate de glomeruloscleroza diabetică (microangiopatia renală):

- glomeruloscleroza nodulară (Kimmelstiel-Wilson) descrisă încă din anul 1930;
- glomeruloscleroza difuză (Fahr-Bell);
- glomeruloscleroza exsudativă (Spühler-Zollinger);

Leziuni nespecifice, similare altor nefropatii, dar cu frecvenţă mai mare şi evoluţie particulară, cum ar fi:

- ateroscleroza renală (macroangiopatia renală diabetică);
- arterioloscleroza renală (nefroangioscleroza);
- infecţiile tractului urinar, de 2 ori mai frecvente cu evoluţie mai severă.

4.2. INCIDENŢA ŞI PREVALENŢA NEFROPATIEI DIABETICE

Nefropatia diabetică afectează 20-40% din pacienţii cu DZ, indiferent de sex. Incidenţa ND creşte odată cu durata medie de viaţă a populaţiei, prevalenţa DZ (mai ales DZ tip 2), creşterea speranţei de viaţă a pacienţilor cu DZ şi includerea lor în terapii de substituţie a funcţiei renale. În DZ tip 1 incidenţa ND creşte cu durata DZ, atingând 2-3% pe an. Apare foarte rar la o durată a DZ sub 10 ani.

În DZ tip 2 riscul de apariţie al ND este asemănător. Aproximativ 3% prezintă ND clinic manifestă în momentul diagnosticării DZ. Prevalenţa este aproximativ 40%.

4.3. ISTORIA NATURALĂ A NEFROPATIEI DIABETICE. STADIALIZARE

La pacienţii cu DZ tip 1 evoluţia ND este bine definită şi caracterizată prin cinci stadii evolutive, după Mogensen. În DZ tip 2 cursul ND este mai puţin elucidat (nu se cunoaşte data exactă a debutului DZ, există factori asociaţi, care pot accelera progresia ND, cum ar fi: HTA, vârsta sau rasa. Pacienţii cu ND, în special cei cu DZ tip 2, au risc cardio-vascular foarte crescut şi evoluţia ND poate fi stopată prin moarte prematură de cauză cardiovasculară, înainte de a ajunge în stadiul terminal al bolii. Se monitorizează: rata excreţiei de albumină (REA), rata filtrării glomerulare (RFG), valorileTA, modificările anatomo-patologice.

Mogensen a descris cinci stadii evolutive ale ND:

Stadiul I (stadiul modificărilor funcţionale precoce)

În acest stadiu sunt prezente o serie de modificări, reversibile după controlul metabolic. Virtual acest

stadiu este prezent la 100% dintre cazurile noi de DZ.

Pacienţii cu DZ tip 1 nu prezintă albuminurie, sau REA poate creşte tranzitor în: dezechilibru metabolic, efort fizic crescut, ortostatism prelungit, regim alimentar hiperproteic, etc. În următorii ani EUA rămâne normală.

RFG este crescută la debutul DZ tip 1 cu 20-50%.

Examenul ecografic evidenţiază, de obicei, rinichi măriţi de volum.

Valorile TA pot fi crescute.

Stadiul II (stadiul modificărilor structurale precoce, stadiul silenţios)

Este prezent la 50% din pacienţi, apare la 1-5 ani de la diagnosticarea DZ şi poate fi reversibil spontan sau prin intervenţie terapeutică.

PBR evidenţiază: îngroşarea MBG şi, eventual, expansiune mezangială (absente în stadiul I). Hipertrofia glomerulară poate fi prezentă.

REA este în limite normale, dar poate creşte temporar.

RFG poate fi normală sau crescută cu 20-50%.

Stadiul III (nefropatia diabetică incipientă)

Apare la 3-15 ani de la diagnosticarea DZ, la 35% dintre pacienţi. Se caracterizează prin *microalbuminurie* (20-200 μg/min sau 30-300 mg/24h).

REA, înafara intervenţiei terapeutice, va creşte cu 20%/an.

RFG este încă normală sau crescută. Aproximativ 80% dintre pacienţii cu microalbuminurie persistentă vor dezvolta ND stadiul IV în următorii 10 ani. Creşterea REA este legată de controlul glicemic şi valorile TA.

TA este normală sau crescută moderat .

Leziuni anatomopatologice: se accentuează îngroşarea MBG şi expansiunea mezangială, apar primele obstrucţii glomerulare. Stadiul poate dura mai mulţi ani.

Stadiul IV (nefropatia diabetică patentă sau nefropatia clinic manifestă)

Apare după 15-25 de ani de la debutul DZ, la 35% dintre pacienţii cu DZ tip 1.

RFG poate fi normală sau scăzută. Apare macroalbuminuria sau proteinuria neselectivă.. Proteinuria atinge rareori valori nefrotic, cu prognostic nefavorabil.

Valorile TA sunt aproape constant ridicate.

Anatomo-patologic: leziunile din stadiul III devin mai severe, creşte proporţia de glomeruli închişi, cu hiperfiltrare în glomerulii restanţi.

RFG scade, filtratul glomerular scade cu 1ml/min/lună.

Retinopatia diabetică este prezentă la 95% dintre cazuri.

Stadiul V (boala renală cronică terminală)

Apare după 15-35 de ani de evoluţie a DZ tip 1. Leziunile glomerulare sunt avansate, cu obstrucţie glomerulară aproape totală.

RFG scade sub 10ml/min/1,73m^2 şi corespunde stadiului 5 al BCR. Din cauza distrucţiei nefronilor proteinuria poate să scadă.

Aproape 100% prezintă retinopatie diabetică avansată, neuropatie somatică şi vegetativă, tabloul clinic fiind agravat de celelalte complicaţii cronice ale DZ.

Evoluţia ND în DZ tip 2 este similară aceleia din DZ tip 1. Totuşi, în DZ tip 2 evoluţia naturală a ND este dificil de evaluat, datorită dificultăţii de a stabili

cu certitudine debutul bolii. Riscul de ND este egal în ambele forme de DZ.

4.4. PATOGENEZA

ND este rezultatul interacțiunii a numeroşi factori metabolici şi hemodinamici la nivelul microcirculației renale, având ca substrat un polimorfism genetic de tip poligenic, care generează o susceptibilitate individuală pentru această complicație.

4.4.1. Rolul factorilor hemodinamici în patogeneza nefropatiei diabetice

Hipertensiunea arterială sistemică joacă un rol major în apariția şi progresia ND.

Peste 80% din pacienții cu DZ tip 2 au un profil circadian anormal al TA ("non dipper"), determinând un declin accelerat al RFG. Scăderea complianței pereților arteriali determină o HTA sistolică izolată, crescând riscul cardiovascular.

Creşterea presiunii intraglomerulare se datoreşte unor factori metabolici şi hemodinamici: sistemul renină-angiotensină, oxidul nitric şi stress-ul mecanic.

4.4.2. Rolul factorilor metabolici în patogeneza nefropatiei diabetice

4.4.2.1. Hiperglicemia

Mecanisme de afectare renală:

- glicozilarea non-enzimatică a proteinelor;
- activarea căii poliolilor;
- acumularea intracelulară crescută de molecule reactive de oxigen (ROS).

4.4.2.2. Acumularea intracelulară crescută de molecule reactive de oxigen (ROS)

Blocarea producției de ROS la nivelul celulelor endoteliale împiedică activarea PKC indusă de glucoză, formarea de AGE, acumularea de sorbitol și activarea factorilor de transcripție (NF-KB).

4.4.3. Alți factori determinanți ai nefropatiei diabetice

4.4.3.1. Rolul factorilor de creștere, ca mediatori moleculari, în patogeneza ND

- *Factorul de creștere și transformare β (TGF-β)* face parte dintr-o familie de citokine cu efecte reglatoare asupra unei varietăți de procese celulare.

TGF-β1 este sintetizat de celulele epiteliului glomerular și tubular și are rol în creșterea sintezei de colagen, laminină și fibronectină (proprietăți prosclerotice).

Expresia crescută a TGF-β1 la nivelul celulelor renale este indusă de hiperglicemie, ROS, AGE, stress-ul mecanic, angiotensina II și lipide.

- *Hormonul de creștere (GH) și factorul de creștere insulin-like*

Ei sunt implicați în patogeneza anomaliilor precoce din ND, hiperfiltrarea glomerulară și hipertrofia renală. Efectele renale ale GH, creșterea fluxului plasmatic renal și a GFR, sunt mediate de IGF-1.

- *Factorul de creștere al țestului conjunctiv (CTGF)*

CTGF este o citokină a cărei expresie crescută la nivelul celulelor mezangiale este indusă de hiperglicemie, stress-ul mecanic și TGF-β1. CTGF stimulează producția matricei extracelulare și procesul de fibroză (rol în patogeneza ND).

- *Factorul de creștere vascular-endotelial (VEGF)*

Producția VEGF este indusă de hiperglicemie, stress-ul mecanic, angiotensina II, TGF-β1. VEGF crește

permeabilitatea MBG pentru proteine şi stimulează hipertrofia mezangială contribuind la apariţia glomerulosclerozei.

4.4.3.2. Rolul factorilor de transducţie în patogeneza nefropatiei diabetice

- *Proteinkinaza C (PKC)*

PKC este activată de diacilglicerol (DAG), sintetizat de novo în DZ, având ca substrat hiperglicemia. Ea reglează permeabilitatea vasculară, contractilitatea, proliferarea celulară, sinteza membranei bazale. . PKC este un mediator al VEGF, TGF-β1, angiotensină II. Activarea sa excesivă la nivel renal, conduce la creşterea sintezei de colagen IV şi proliferare mezangială.

4.4.4. Susceptibilitatea genetică pentru nefropatia diabetică

- *Factori familiali şi genetici implicaţi în apariţia ND*

Apariţia ND doar la aproximativ 40% dintre pacienţii diabetici a sugerat existenţa unei predispoziţii genetice. Este cunoscută agregarea familială a ND, cît şi importanţa HTA familiale în predispoziţia pentru ND. Sunt implicate: polimorfismul genei ECA1, a genei angiotensinogenului şi a genei receptorilor tip 1 ai angiotensinei II, gena eNOS, polimorfismul genei insulinei, genele sitemului HLA, genele apolipoproteinei E, genele proteinelor podocitare.

4.5. SCREENING PENTRU DEPISTAREA NEFROPATIEI DIABETICE

Microalbuminuria este definită ca fiind cantitatea de albumină eliminată prin urină, care nu poate fi detectată prin metode clasice.

Microalbuminuria persistentă este primul marker al alterării funcției renale la pacienții cu DZ tip 1 (nefropatia diabetică incipientă - NDI). La pacienții cu DZ tip 2, care sunt hipertensivi într-un procent crescut, diagnosticul NDI este dificil, căci microalbuminuria poate fi un marker al bolii macrovasculare generalizate. În DZ tip 2 microalbuminuria indică un risc crescut renal și cardio-vascular.

Factori ce influențează albuminuria (vezi tabelul 2). Întrucât microalbuminuria este variabilă, sunt necesare dozări repetate ale acesteia. Trebuie exclusă albuminuria tranzitorie (dispare după înlăturarea cauzei acesteia).

Care pacienți trebuie supuși screening-ului?

- Pacienții cu DZ tip 1 după vârsta de 13 ani și cu o vechime a DZ mai mare de 5 ani. ND apare foarte rar înainte de pubertate sau sub 5 ani de la debutul DZ.
- La pacienții cu DZ tip 2 încă de la diagnosticare.

Metode de dozare a microalbuminuriei

Pentru depistarea microalbuminuriei se utilizează tehnici de depistare sau de screening semicantitative și tehnici de dozare cantitativă.

Tehnici rapide utilizate în screening

- *Micral test II* - metodă semicantitativă, sensibilă cu specificitate de 71-93%.
- *Albustix* are o eroare relativ crescută pentru rezultate fals negative.
- *Micro-Bumintest* cu specificitate între 35-95%.
- *Rapitex – Albumin*

Tabelul 1. Clasificarea albuminuriei: normo, micro, macroalbuminurie.

	Normo	Micro	Macro
1. Rata excreției de albumină (mg/24 ore)	<30	30-300	>300
2. Rata excreției de albumină (µg/min)*	<20	20-200	>200
3. Concentrația albuminei (mg/l, la o diureză de 1 500 ml)	<20	20-200	>200
4a. Raportul albumină/creatinină (mg/g creatinină)			
- bărbați	<20	20-200	>200
- femei	<30	30-300	>300
4b. Raportul albumină/creatinină (mg/mmol creatinină)			
- bărbați	<2,5	2,5-25	>25
- femei	<3,5	3,5-35	>35

*Este necesară ingerarea unei cantități normale de lichide

Tabelul 2. Factori ce influențează excreția urinară de albumină.

Afecțiune	Acțiune asupra albuminei
• Infecțiile urinare	Creștere
• DZ dezechilibrat	
• Efortul fizic crescut	
• Valorile tensionale crescute	
• Insuficiența cardiacă	
• Infecțiile acute febrile sau alte afecțiuni acute	
• Intervențiile chirurgicale, anestezia	
• Menstruația	
• Secrețiile vaginale	
• Administrarea de aminoacizi dibazici, gentamicină, doze crescute de insulină	
• Consumul foarte scăzut de lichide	
• Fumatul	
• Tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene	Scădere
• Tratamentul cu IECA	

- *Teste de dozare cantitativă a microalbuminuriei.*
- *ELISA, RIA* sunt tehnici foarte sensibile dar şi foarte costisitoare.
- *Imunonefelometria şi imunoturbidimetria*
- *Imunodifuzia.*

4.6. DIAGNOSTICUL NEFROPATIEI DIABETICE

4.6.1. Diagnosticul clinic al nefropatiei diabetice

Riscul de a dezvolta ND este mai mare la pacienţii care au rude cu DZ tip 1 sau tip 2, cu complicaţii renale, HTA esenţială sau boli cardiovasculare.

Fumatul, HTA, dislipidemia favorizează apariţia şi grăbesc progresia ND. Evoluţia se poate face silenţios, uneori chiar până la stadiul uremic.

Prezenţa HTA, edemelor, existenţa altor leziuni microangiopatice, cum ar fi retinopatia diabetică, sugerează existenţa ND. Odată cu apariţia microalbuminuriei, TA începe să crească. Când apare macroalbuminuria, 60-70% dintre pacienţi au HTA, iar odată cu apariţia retenţiei azotate, practic toţi pacienţii au HTA. La pacienţii cu DZ tip 2, HTA este prezentă, la >70%.

Bolile cardiovasculare sunt principala cauză de deces, la pacienţii cu DZ. Ele pot preceda debutul DZ tip 2, însoţindu-se frecvent de microalbuminurie. În DZ tip 1 incidenţa bolilor cardiovasculare creşte rapid, odată cu apariţia proteinuriei. Incidenţa cardiopatiei ischemice creşte după dezvoltarea macroproteinuriei în DZ 1.

Tulburările de ritm - mai frecvente la pacienţii cu ND şi pot cauza adeseori moarte subită. Cauze: alungirea intervalului QT (în neuropatia diabetică), tratament cu diuretice, IECA, hipoglicemiile severe,

antidiabeticele orale (sulfonilureicele).

Scăderea apetitului, sughițul, greața, vărsăturile pot fi semne ale uremiei, dar pot fi şi manifestări ale *neuropatiei vegetative*, care agravează evoluția ND. Creşterea numărului de *hipoglicemii nejustificate*, scăderea necesarului de insulină la pacienții insulinotratați impun explorarea renală.

4.6.2. Explorări paraclinice în nefropatia diabetică

4.6.2.1. Explorarea funcției renale

- *Rata filtrării glomerulare (RFG).*

Evaluare prin clearance-ul la inulină, clearance-ul EDTA marcat cu crom radioactiv (^{51}Cr-EDTA) şi clearance-ul la creatinină. Valorile normale oscilează între 105-115 ml/min/1,73m^2 RFG trebuieşte efectuată în dinamică, corelată cu prezența microalbuminuriei. Valorile RFG sunt influențate de echilibrul metabolic. În absența tratamentului antihipertensiv, RFG scade în medie cu 10 ml/min /an.

Ureea, creatinina şi *acidul uric* sunt normale inițial şi cresc pe măsură ce ND evoluează. *Acidul uric* poate fi crescut izolat în caz de hiperuricemie.

4.6.2.2. Eliminarea urinară de proteine

- *Albuminuria* -cel mai precoce şi sensibil semn al ND, un factor predictiv pentru instalarea insuficienței renale şi afectarea cardio-vasculară. Valorile normale ale albuminuriei sunt sub 20µg/min sau sub 30mg/zi.

Microalbuminuria – valori între 20-200µg/min sau de 30-300mg/zi.

Macroalbuminuria – valori peste 200µg/min şi 300mg/zi.

Proteinuria clinică depăşeşte 0,5g/zi (dozată prin tehnicile clasice).

Odată cu macroalbuminuria funcția renală se degradează progresiv, ireversibil.

4.6.2.3. Raportul albumină/creatinină urinară (RACU)

Este un criteriu de estimare a ratei excreției de albumină şi se poate efectua oricând în cursul zilei. Un raport albumină/ creatinină < 2,5mg/mmol la bărbaţi şi <3,5mg/mmol la femei este normal. Un raport patologic impune repetarea lui în următoarele 6 luni de 2 ori, pentru confirmarea microalbuminuriei persistente.

4.6.2.4. Examenul sumar de urină

Proteinuria se însoţeşte de hematurie şi cilindrurie minimă, în schimb leucocituria este frecventă. Glicozuria este în general scăzută raportat la glicemie, datorită creşterii pragului renal la glucoză peste valorile normale. De aceea la bolnavii cu nefropatie diabetică glicozuria nu mai este un marker al controlului metabolic.

4.6.2.5. Uroculturi repetate

Prezenţa infecţiei urinare la un pacient cu proteinurie impune tratamentul infecţiei şi repetarea proteinuriei, care poate diminua sau poate să dispară.

4.6.2.6. Hemoleucograma

Anemia se instalează odată cu scăderea RFG sub 60 ml/min/1,73m^2. Anemia poate să preceadă instalarea insuficienţei renale.

Leucocitele pot fi crescute în caz de infecţii urinare.

4.6.2.7. Electroforeza poate fi modificată, mai ales atunci când apare sindrom nefrotic: scad albuminele, cresc α_2 şi beta globulinele.

4.6.2.8. VSH este constant crescută.

4.6.2.9. Glicemia

Frecvent, în boala cronică de rinichi în stadii avansate (4,5), în afara DZ, pot să apară valori glicemice crescute (pseudodiabetul uremic), cauzate de:

- scăderea sensibilității țesuturilor periferice la insulină;
- blocarea acțiunii insulinei în periferie de către toxinele uremice.

Hipoglicemia apare frecvent, la bolnavii cu DZ tratați cu insulină, odată cu instalarea ND, impunând scăderea progresivă a dozelor de insulină, până la întreruperea acesteia, în stadiul 5.

4.6.2.10. Determinarea lipidelor sanguine

În DZ de tip 1 apar modificări lipidice caracteristice numai în perioadele de dezechilibru metabolic: hipertrigliceridemie, hiper VLDL, scăderea HDL-colesterolului. Insulinoterapia activează LP-lipaza şi ameliorează aceste modificări.

În DZ de tip 2 există frecvent dislipidemie aterogenă, neameliorată de echilibrarea metabolică. Caracteristică este creşterea trigliceridelor, scăderea HDL-colesterolului, creşterea LDL mici şi dense.

4.6.2.11. Examinarea fundului de ochi, angiofluorografie, pentru diagnosticarea RD.

4.6.2.12. Aprecierea funcţiei sistemului nervos autonom: hipotensiune ortostatică, tahicardie rezistentă la manevrele vagale, cistopatie diabetică (ecografie pentru vezica urinară).

4.6.2.13. ECG de repaus şi de efort, coronarografie, ecocardiografie pentru depistarea anomaliilor regionale ale contractilității, *ventriculografie izotopică.*

4.6.2.14. Explorarea circulaţiei cerebrale şi periferice

4.6.2.15. Examenul ecografic evidențiază nefromegalie la pacienții cu ND, sau rinichi subdimensionați, inegali, cu contur boselat, datorită coexistenței pielonefritei

cronice, alături de leziunile specifice diabetului zaharat.

4.6.2.16. Modificări anatomopatologice în nefropatia diabetică

- *Modificări macroscopice ale rinichiului diabetic:* în ND rinichii sunt măriți de volum, nu numai în faza de debut a bolii, ci și în stadii mai avansate. Stenoza aterosclerotică a arterelor renale a fost descrisă, mai ales la pacienții cu DZ de tip 2. Suprafața rămâne netedă mult timp, uneori prezintă granulații fine. Conturul renal boselat indică prezența concomitentă a pielonefritei cronice.
- *Modificări microscopice în rinichiul diabetic*

Modificările patologice ale rinichiului diabetic sunt similare în DZ tip 1 și 2. Glomerulopatia diabetică se caracterizează în principal prin îngroșarea MBG și creșterea volumului mezangial. Îngroșarea MB poate fi detectată în primii doi ani de la diagnosticarea DZ și până la 10 ani. Expansiunea mezangiului se corelează cu declinul funcției renale și dezvoltarea proteinuriei. Mezangiul poate fi normal și după 25 de ani de boală, fiind afectat odată cu apariția nefropatiei clinic manifeste.

În microscopia optică și electronică se descriu următoarele leziuni:

- *Leziuni glomerulare:*

- *Leziunile nodulare* – descrise de Kimmelstiel Wilson, au fost considerate mult timp ca fiind caracteristice ND. Sunt noduli hialini acelulari, cu aspect fibrilar, eozinofili, localizați central în lobulii glomerulari. Ei apar după o lungă perioadă de evoluție a bolii cu o prevalență variabilă (între 12-55%).

- *Leziunile difuze glomerulare* (Bell și Fahr) sunt cele mai obișnuite în ND. Are loc acumularea de material PAS pozitiv în pereții capilarelor glomerulare, care devin mai groși.

- *Leziunile exsudative* nu sunt specifice. Ele conţin proteine şi lipide, fiind intens eozinofile. După formă şi localizare pot fi descrise: dopuri fibrinoide (fibrin cap), picături capsulare (capsular drops) şi hialinoza arteriolară (arteriolar hialinosis).

Îngroşarea MB capilare este o altă modificare evidentă în glomerulopatia diabetică. Pacienţii cu proteinurie tind să aibă membrane mai groase. Scleroza sau ocluzia glomerulară globală cauzată de expansiunea mezangiului şi ischemia secundară blocării arteriolelor aferente, duc la reducerea filtrării glomerulare.

- *Modificări interstiţiale şi tubulare:*

Modificări nespecifice: acumularea de glicogen în celulele tubulare ale regiunii corticomedulare (Armeni - Ebstein); fibroză interstiţială. Leziunile tubulo-interstiţiale sunt un factor important în evoluţia ND şi un predictor al disfuncţiei renale. Ele includ: îngroşarea MB tubulare, atrofie tubulară, fibroză interstiţială şi arterioscleroză. Aceste leziuni apar strâns corelate cu leziunile glomerulare.

- *Leziuni arteriale şi arteriolare:*

La nivelul arterelor interlobulare şi arcuate se pot depista leziuni de arterioscleroză. Sunt afectate şi arteriolele aferente şi eferente, cu formarea de depozite hialine subendoteliale, PAS pozitive.

Indicaţiile biopsiei renale la pacienţi cu diabet zaharat:

- *Absenţa retinopatiei.* Retinopatia este aproape invariabil prezentă la pacienţii cu proteinurie de origine diabetică;
- *Hematuria macroscopică* ar putea sugera o boală renală non diabetică;
- *Durata DZ* tip 1 sub 10 ani, la debutul proteinuriei;
- Evidenţe clinice sau biochimice ale unei *perturbări multisistemice*;

- *Degradarea rapidă a funcției renale* și instalarea bruscă a unui sindrom nefrotic;
- *Retenție azotată*, în absența proteinuriei.

4.7. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Când lipsesc elementele caracteristice nefropatiei diabetice (retinopatia diabetică asociată, nefromegalia, calcificările vasculare difuze) sau evoluția clinică este particulară, se face diagnostic diferențial cu orice altă nefropatie primară sau secundară, al căror diagnostic este facilitat de contextul clinic.

4.8. EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Fară intervenție terapeutică și dacă nu se asociază factori agravanți, evoluția este cea prezentată la istoria naturală a nefropatiei diabetice. Odată instalată ND în stadiul terminal, prognosticul este mai sever comparativ cu cel al pacienților cu BCRT non-diabetici, indiferent de metoda de supleere renală utilizată: la 10 ani supraviețuiesc 10% dintre bolnavii hemodializați, supraviețuire rară în dializa peritoneală și 20-25% la bolnavii cu transplant. Se impune, încă de la depistarea DZ, tratamentul agresiv al factorilor de risc ce duc la apariția și progresia ND.

4.9. PREVENȚIA ȘI TRATAMENTUL NEFROPATIEI DIABETICE

Pacientul cu ND prezintă frecvent și alte complicații cronice ale DZ. Se impune un screening regulat și tratamentul celorlalte complicații ale DZ sau boli asociate.

4.9.1. Prevenţia primară

Se adresează oricărui pacient cu DZ şi normoalbuminurie la risc şi include: optimizarea controlului glicemic şi controlul valorilor presiunii arteriale .

4.9.1.1. Optimizarea controlului glicemic

Mai multe trialuri importante din ultimii 10 ani au dovedit clar efectul important al controlului glicemic în prevenirea apariţiei ND la pacienţii cu DZ tip 1 şi tip 2.

4.9.1.2. Controlul presiunii arteriale

În stadiul incipient al ND, hipertensiunea intraglomerulară este factorul principal care determină microalbuminuria şi declinul RFG. Cauze: vasoconstricţia arteriolelor eferente, creşterea valorilor TA sistemice şi a fluxului plasmatic renal. Reducerea rezistenţei vasculare postglomerulare şi a valorilor TA sistemice determină scăderea REA şi încetineşte declinul RFG cu 5-6ml/ min./an la pacienţii diabetici hipertensivi. *Valorile ţintă ale presiunii arteriale* sunt sub 130/85mmHg pentru toţi pacienţii diabetici, optime pentru pacienţii tineri sub 120/70-75mmHg, iar pentru pacienţii vârstnici sub 125-130/80-85mmHg. IECA scad presiunea intraglomerulară şi au efect benefic renoprotector similar blocantelor canalelor de calciu şi β-blocantelor selective.

4.9.2. Prevenţia secundară

Cuprinde tratamentul administrat pacienţilor cu DZ tip 1 şi tip 2 pentru modificarea mai multor factori de risc ai progresiei de la microalbuminurie la macroalbuminurie: REA, controlul glicemic (HbA1c), HTA, dislipidemia, obezitatea.

4.9.2.1. Optimizarea controlului glicemic, alături de terapia antihipertensivă, este un obiectiv crucial în

prevenţia secundară a ND:

La valori ale HbA1c mai mari de 7,5% se impune intensificarea terapiei hipoglicemiante, îndeosebi a insulinoterapiei, până la obţinerea unor valori ale glicemiei cât mai apropiate de normal, cu tot riscul episoadelor hipoglicemice.

Importante studii prospective au dovedit efectele benefice ale unui bun control glicemic asupra RFG şi a REA (*Steno 1 şi 2, DCCT, UKPDS)* ,

4.9.2.2. Tratamentul dislipidemiei, cu inhibitori ai HMG–CoA reductazei, are efecte renoprotectoare şi reprezintă un obiectiv important al prevenţiei secundare.

4.9.2.3. Reducerea greutăţii corporale prin exerciţii fizice, îndeosebi pentru pacienţii cu DZ tip 2 este un alt obiectiv al prevenţiei primare şi secundare.

4.9.2.4. Fumatul este de asemenea un factor de risc pentru progresia ND şi creşte de 2-3 ori mortalitatea cardiovasculară, impunându-se stoparea sa.

4.9.2.5. Reducerea aportului dietetic de sodiu, în special la pacienţii cu DZ tip 2 şi HTA, este necesară chiar în stadiul incipient al nefropatiei.

4.9.2.6. Restricţia de proteine *sub 0,8g/kgc/zi,* în DZ cu microalbuminurie, determină o reducere a RFG şi a REA independente de TA şi nivelurile glicemiei.

4.9.2.7. Tratamentul HTA

Numeroase studii efectuate la pacienţii diabetici cu ND incipientă au dovedit efectul benefic de reducere a microalbuminuriei şi a declinului RFG la valori ale TA sub 130/70mmHg (*IRMA, IDNT, RENAAL, MARVAL, DETAIL).* Se recomandă ca primă opţiune

terapeutică antihipertensivă IECA, atât pentru efectul antiproteinuric cât şi pentru efectul de reducere a declinului RFG. Blocanţii canalelor de calciu dihidropiridinici, cu acţiune prelungită (felodipina, amlodipina) au efecte similare IECA în ceea ce priveşte reducerea RFG la pacienţii diabetici hipertensivi cu microalbuminurie şi întârzie apariţia macroalbuminuriei la pacienţii normotensivi cu diabet tip 1 şi microalbuminurie persistentă. Aceste efecte justifică administrarea dihidropiridinelor în asociere cu IECA sau ca primă opţiune terapeutică atunci când există contraindicaţie pentru IECA

4.9.3. Prevenţia terţiară

Cuprinde tratamentul ND clinic manifestă, pentru a preveni sau întârzia evoluţia în stadiul uremic. Factorii de risc importanţi pentru declinul RFG în ND sunt: HTA, proteinuria şi glicemia necontrolată, aportul proteic având un rol minor.

Reducerea valorilor TA creşte speranţa de viaţă şi calitatea vieţii pacienţilor cu ND, prin reducerea declinului funcţiei renale şi întârzierea progresiei ND.

Se recomandă evaluarea complicaţiilor cardiovasculare ale pacientului cu DZ, în special ischemia miocardică silenţioasă, sindromul de ischemie cronică periferică şi stenoza de arteră carotidă (eco – Doppler). Majoritatea studiilor recomandă IECA drept primă alegere pentru terapia antihipertensivă la pacienţii cu ND, pentru efectele antiproteinurice şi cardioprotectoare. Aproximativ 60% necesită asocierea la IECA a unui blocant al canalelor de calciu (dihidropiridină cu acţiune prelungită: amlodipină, felodipină) şi a unui diuretic de ansă (furosemid). Pentru atingerea valorilor ţină ale TA este, uneori, necesară asocierea unui β-blocant selectiv sau a unui vasodilatator (hidralazină).

Optimizarea controlului glicemic: poate preveni

sau să întârzia progresia ND către stadiul terminal. Intensificarea insulinoterapiei la pacienţii cu ND clinic manifestă este greu de realizat, deoarece creşte riscul hipoglicemiilor severe. Un bun control glicemic (HbA1c<7%) este obiectivul ţintă pentru pacienţii diabetici cu nefropatie avansată, alături de intensificarea tratamentului multifactorial.

- *Tratamentul dislipidemiei* se impune atunci când LDL-C este peste 100mg/dl iar trigliceridele peste 150mg/dl.
- *Reducerea aportului proteic* la pacienţii cu ND este controversată şi are importanţă mai redusă pentru progresia nefropatiei. În practică este greu de realizat o dietă hipoproteică la pacienţii diabetici, datorită complianţei reduse a acestora şi riscului crescut pentru apariţia malnutriţiei protein - calorice. Se recomandă în prezent o restricţie proteică de 0,8g/Kg/zi, dar nu sub 0,7g/Kg/zi, pentru pacienţii cu ND şi o rată crescută a EUA.
- *Prevenirea şi tratarea complicaţiilor cardiovasculare*

Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară sunt de 3-4 ori mai mari în DZ. ND se asociază cu creşterea riscului cardiovascular. BRC majorează enorm acest risc, numeroşi pacienţi, în special cu DZ tip 2, decedând înainte de a ajunge în stadiul de dializă. Alţii suferă un accident coronarian ori cerebro-vascular, care le compromite, adesea definitiv, şansele de transplant şi le reduce dramatic speranţa de viaţă. Pacienţii diabetici prezintă mai frecvent stop cardiac în timpul dializei şi moarte subită inter-dialitic. Coexistă frecvent insuficienţa cardiacă, HVS, alterarea inervaţiei simpatice miocardice şi afectarea microvasculară coronariană.

Prevenirea complicaţiilor cardiovasculare: îmbunătăţirea *controlului glicemic*, tratamentul *anemiei*, controlul *dislipidemiei*, tratamentul cu *IECA* şi *beta-blocante*.

- *Terapia de substituție a funcțiilor renale la pacienții cu diabet zaharat și ND:*

Particularitățile dializei la pacientul diabetic

Hemodializa

Abordul vascular trebuie realizat cu 3-6 luni înainte, sau la un Cl_{cr} ~ *20-25 ml/min*, după un studiu prealabil al vaselor membrelor superioare prin echo-doppler. Ateroscleroza scade fluxul la nivelul fistulei AV, predispune la fenomen de „furt", cu ischemie și gangrene digitale.

Hipotensiunea în cursul ședinței de dializă este favorizată de neuropatia autonomă și de o ultrafiltrare agresivă. Ea poate împiedica adesea atingerea „greutății uscate" și predispune la ischemie miocardică, aritmii, ischemie mezenterică.

Hipoglicemia în cursul ședinței de dializă poate fi prevenită prin utilizarea unui dializat cu glucoză 1-2 g/l.

Retinopatia: riscul tratamentului cu anticoagulante este redus dacă se folosesc heparine fracționate.

Ischemia arterială periferică: variațiile volemiei și atingerea greutății uscate pot agrava arteriopatia. Incidența amputațiilor la diabeticii dializați este de cca. 20%.

Malnutriția: un control glicemic precar favorizează neoglucogeneza și catabolismul muscular. Gastropareza și diareea pot agrava malnutriția, ca și dializa insuficientă.

Supraviețuirea în HD a pacienților cu DZ s-a ameliorat mult în ultimii ani.

Dializa peritoneală

Proporția de pacienți diabetici cu BRCT tratați prin DP este variabilă de la o țară la alta, selecția modalității de TSR depinzând de considerații medicale, de ordin logistic și financiar. Motive pentru alegerea *DPCA ca TSFR inițială la pacienții diabetici*:

- la diabeticii uremici, vasele antebrațului sunt adesea sclerozate, astfel încât crearea *FAV nu este*

posibilă, iar cateterele venoase nu sunt satisfăcătoare pe termen lung, din cauza fluxului sangvin redus şi a riscului de infecţie;

- DP oferă posibilitatea unei *UF lente şi susţinute*, fără fluctuaţii rapide ale volemiei şi electrolitemiei, cu controlul TA şi prevenirea insuficienţei cardiace.

Problemele puse de abordul peritoneal şi riscul de peritonită nu sunt mai frecvente la diabetici decât la non-diabetici.

Malnutriţia este frecventă la diabeticii cu DP, din cauza gastroparezei, a pierderilor de proteine în dializat şi a absorbţiei peritoneale a glucozei, sursă de anorexie.

Transplantul renal

Transplantul renal este tratamentul de elecţie al IRCT la pacientul diabetic, combinat eventual cu transplantul pancreatic în cazul DZ 1. Metoda conferă pacientului diabetic uremic prognosticul cel mai bun. Deşi supravieţuirea pacienţilor cu transplant renal diabetici este inferioară faţă de a celor non-diabetici, creşterea speranţei de viaţă oferită de transplantul renal faţă de dializă este mult mai mare pentru diabetici decât pentru non-diabetici. Speranţa de viaţă a pacienţilor diabetici este în medie 8 ani în HD şi 19 ani cu RTX.

Majoritatea pacienţilor diabetici care primesc o grefă renală sunt DZ 1, deşi la pacienţii cu DZ 2 atent selecţionaţi care au primit transplant renal s-au constatat rate impresionante de supravieţuire a grefei şi a pacientului. Pre-transplant se impune de rutină o *coronarografie*, precum şi un examen *echo-doppler (şi eventual angiografic) al arterelor pelvine* – pentru a se evita conectarea unei grefe renale la o arteră iliacă stenotică, crescând riscul de ischemie periferică şi de amputaţie.

Transplantul simultan rinichi + pancreas permite obţinerea euglicemiei, fără insulinoterapie şi previne

recidiva ND pe rinichiul transplantat. Evoluţia neuropatiei încetineşte, dar retinopatia şi macroangiopatia nu sunt influienţate. Pacienţii cu transplant dublu, rinichi-pancreas, au o supravieţuire la 10 ani de 80%, superioară celor cu transplant renal izolat de la donator viu (70%) sau, mai ales, cadaveric (50%). Din aceste motive, transplantul R+P este *metoda de elecţie la pacienţii cu DZ tip1*, care îndeplinesc criteriile de selecţie: vârsta < 55 ani, RFG < 20 ml/min (în Europa), absenţa fumatului actual, a obezităţii morbide, a bolilor cardiovasculare etc.

Transplantul succesiv de rinichi, urmat de pancreas este o strategie alternativă în cazul pacienţilor care au un donator viu de rinichi: se transplantează rinichiul de la donatorul viu şi ulterior, după ce funcţia renală se va fi stabilizat, se transplantează pancreasul de la un donator cadaveric. Ca procedură de transplant, actualmente se preferă *drenajul enteric al pancreasului. Rejetul afectează de obicei simultan rinichiul şi pancreasul*, rejetul acut izolat al pancreasului fiind rar. Se monitorizează doar grefa renală, iar funcţia renală este folosită şi ca un marker-surogat al rejetului pancreatic. Dacă este necesar, grefa pancreatică poate fi urmărită prin echografie duplex. *Protocolul standard de imunosupresie* este, în prezent, în majoritatea centrelor din lume, bazat pe tacrolimus şi MMF, combinaţie ce permite oprirea corticoterapiei după primul an la aproape ¾ dintre pacienţi.

Transplantul de celule insulare. Supravieţuirea pacienţilor este de 79% şi o proporţie de 14% nu mai necesitată insulinoterapie. Secreţia intraportală de insulină, chiar minoră, este importantă şi poate normaliza producţia hepatică de glucoză.

Noi direcţii de cercetare actuale sunt: transplantul de celule stem insulare, transplantul de celule insulare încapsulate, xenotransplantul insular şi terapia genică insulinică.

4.9.4. Tratamentul celorlalte complicaţii şi boli asociate nefropatiei diabetice, *presupune:*

- Supraveghere oftlmologică (FO), cu aplicarea tratamentului lasser în timp util;
- Depistarea neuropatiei vegetative, în special a cistopatiei diabetice, cu stabilirea unor ore de urinat, cu exercitarea unei presiuni abdominale pentru a se îndepărta rezidiul;
- Depistarea şi tratamentul susţinut al infecţiilor urinare;
- Tratament cu aspirină, doze mici (75-100mg/zi), ca antiagregant plachetar, pentru a preveni complicaţiile vasculare sau evenimentele acute. Depistarea clinică sau prin investigaţii a diverselor complicaţii macrovasculare, cu instituirea tratamentului medical sau chirurgical adecvat;
- Tratamentul piciorului diabetic etc.

4.9.5. Speranţe terapeutice în nefropatia diabetică

Noi tratamente propuse pentru ameliorarea prognosticului renal la pacienţii cu DZ.

- *Inhibitorii direcţi ai reninei*

Studiile: AVOID, ALTITUDE, ALLEY demonstrează eficienţa antihipertensivă şi antiproteinurică a aliskirenului în scăderea albuminuriei la pacienţii diabetici.

- *Agenţii antifibrotici*

Terapiile care previn progresia fibrozei renale pot întîrzia sau chiar determina reversibilitatea ND. TGF-β este implicat în procesul de acumulare a matricei mezangiale. Administrarea de *anticorpi anti- TGF – β,* sau de *betaglycan (*un TGF-β co-receptor solubil) reduce modificările renale structurale şi funcţionale din ND.

Pirfenidona este un medicament antifibrotic cu efecte promiţătoare în tratamentul ND. Ea blochează

activitatea TGF-β, expresia colagenului de tip I şi IV şi reduce producţia de ROS în celulele mezangiale.

Inhibitorul activatorului plasminogenului tisular (PAI-1) este corelat cu extensia leziunilor renale în ND. Utilizarea unui *inhibitor competitiv al PAI-1* previne progresia albuminuriei şi acumularea matricei extracelulare.

- *Inhibiţia protein kinazei C*

Administrarea de ruboxistaurin, un inhibitor specific al PKC, determină reducerea albuminuriei şi a expresiei TGF- β pe modele experimentale de ND.

- *Antagonişti endotelinei*

Avosentan şi-a dovedit efectul antifibrotic, antiinflamator şi antiproteinuric în studii experimentale.

CAPITOLUL 5

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ŞI NEFROPATIA LUPICĂ

5.1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o *boală autoimună sistemică*, ce se caracterizează printr-o *evoluţie clinică în pusee* şi prezenţa frecventă a *anticorpilor (Ac) antinucleari*. Severitatea bolii este foarte variabilă, de la forme uşoare, cu afectare exclusiv cutanată şi articulară, la forme cu afectări viscerale multiple.

LES predomină net la *persoanele de sex feminin* (raport F/B = 8–9/1) şi de *vârstă tânără* (debutează de obicei între 20–30 ani). Este de 3 ori mai frecvent la *rasa neagră* decât la cea albă.

Etiologia LES este complexă şi insuficient cunoscută, implicând *factori predispozanţi genetici* (HLA DR2 şi DR3), *endocrini* (sexul feminin, sarcina) şi *exogeni* (consumul unor medicamente precum procainamida, hidralazina, hormoni estrogeni şi expunerea la radiaţii UV).

Tulburările imune din LES includ: producţia de autoanticorpi, alterarea expresiei unor citokine şi perturbarea răspunsului imun şi a imunoreglării. *Autoanticorpii* au multiple specificităţi:

- *Ac antinucleari* (ANA) se întâlnesc aproape constant, iar dintre aceştia cei anti-ADN dublu-catenar (ADNdc) sunt cei mai specifici (tabelul 1);

Tabelul 1. Principalii ANA întâlniţi în LES.

Tip	Sensibilitate	Specificitate	Semnificaţie
ANA totali	>95%	Nu	Absenţa lor practic exclude LES
Anti-ADNdc	70%	Da	Risc crescut de nefropatie lupică
Anti-histone	50-70%	Nu	Aproape constant întâlniţi în LES indus de medicamente (95%)
Anti-nucleoproteine ("factor lupic")	>60%	Nu	Sunt implicaţi în formarea "*celulei lupice*" (= un PMN ce a fagocitat nucleul altui PMN, atacat de Ac anti-nucleo-proteine)
Anti-Sm	30%	Da	Specificitate 99% pentru LES
Anti-RNP	40%	Nu	Asociaţi cu sdr. Raynaud
Anti-SSa/Ro	30%	Nu	Se asociază mai frecvent cu sdr. Sjögren (30-70%)
Anti-SSb/La	10%	Nu	Specificitate mare pt. sdr. Sjögren

- *Ac anticitoplasmatici*: anti-proteină P ribosomală, anti-mitocondriali, anti-lizozomali, anti-ARN etc.;
- *Ac antimembranari*: anti-eritrocitari, anti-leucocitari, anti-plachetari, anti-receptori celulari;

- *Ac anti-Ig*: factor reumatoid (IgM anti-IgG);
- *Ac antifosfolipidici* (APL) (vezi „Sindromul APL" în capitolul referitor la alte boli autoimune).

Anomaliile răspunsului imun şi ale imunoreglării (tabelul 2) favorizează depozitarea tisulară a complexelor imune, unde iniţiază activarea complementului şi eliberarea de citokine proinflamatorii, factori de creştere, factori chemotactici etc.

Tabelul 2. Anomalii ale răspunsului imun şi ale imunoreglării în LES.

- **Hiperactivitatea limfocitelor B (LB)**
  - Numărul LB activate, producătoare de Ig, este crescut în sângele periferic
  - LB sunt mai susceptibile de activare policlonală de către Ag specifice
  - Nivelele serice crescute ale IL-6 şi IL-10 pot promova hiperactivitatea LB
  - Răspunsul LB la semnale activatoare este anormal
- **Hiperactivitatea limfocitelor T (LT)**
  - Numărul LT activate este crescut în sângele periferic
  - Procesele precoce ale activării LT sunt anormale
  - Funcţiile LT sunt orientate predominant către stimularea LB şi a producţiei de Ig
  - LT stimulate produc cantităţi mici de IL-2
- **Anomalii ale funcţiilor fagocitare**
  - Celulele fagocitare nu pot lega sau procesa eficient complexele imune
  - Fagocitoza celulelor apoptotice este diminuată
- **Anomalii ale imunoreglării**
  - Epurarea deficitară a complexelor imune şi a materialelor apoptotice, din cauza unor defecte calitative sau cantitative ale unor componente ale complementului (C2, C4, C1q), ale Fcγ şi ale receptorului celular al C1q

- Activitatea supresoare a celulelor T şi NK este inadecvată
- Controlul idiotipic al producţiei de Ac este dereglat

Tabloul clinic al LES este variabil, în funcţie de extinderea bolii.

Semnele generale sunt aproape constant prezente în perioadele de activitate a bolii: astenie, febră, scădere ponderală.

Manifestările articulare (întâlnite în 90% din cazuri) constau în *artralgii*, adesea cu redoare matinală, şi *poliartrită* cronică, ce afectează cel mai frecvent articulaţiile distale ale mâinilor, bilateral şi simetric, dar fără distrucţii articulare, ca în poliartrita reumatoidă. *Osteonecroza aseptică* poate interesa capul şi condilii femurali, capul humeral sau platoul tibial.

Manifestările cutanate şi mucoase (85%) sunt numeroase:

- *Erupţiile de fotosensibilitate* au un aspect similar urticariei, localizate în zonele expuse la soare.
- *Eritemul facial* „în fluture" (*vespertillo*) este maculo-papulos, adesea scuamos, interesează aripile nasului şi pometii, uneori şi regiunile periorbitare, fruntea, decolteul şi faţa dorsală a mâinilor.
- *Leziunile discoide* au aspectul unor papule sau plăci eritematoase, care evoluează spre hiperkeratoză şi atrofie cutanată.
- *Alopecia* este frecventă, de obicei în plăci, mai rar difuză.
- *Lupus pernio* mimează degerăturile, afectează faţa şi extremităţile.
- *Livedo reticularis* se localizează la nivelul genunchilor, gleznelor şi feţei dorsale a picioarelor.
- *Vasculita cutanată* se manifestă prin *purpură* peteşială şi necrotică, dispusă pe antebraţe,

membrele inferioare, mâini, degete.

- *Leziunile mucoase* constau în ulceraţii palatine, ale septului nazal şi ale traheei, gingivită erozivă.

Manifestările musculare sunt mai rare; se exprimă prin mialgii cu localizare predominant proximală, oboseală musculară, uneori creşterea enzimelor musculare.

Manifestări pleuro-pulmonare (65%):

- *Pleurezia* este uscată sau cu revărsat lichidian în cantitate mică sau moderată.
- *Pneumonia acută lupică* este rară.
- *Hemoragiile alveolare* sunt foarte rare, dar extrem de grave, cu sindrom de detresă respiratorie, febră, hemoptizii, infiltrate difuze bilaterale, anemie acută.
- *Fibroza pulmonară interstiţială difuză* este, de asemenea, foarte rară.
- *HTA pulmonară* este excepţională, dar cu prognostic foarte sever.

Manifestări cardiovasculare:

- *Pericardita* poate fi uscată sau exsudativă; rareori poate provoca tamponadă.
- *Endocardita Libman-Sachs* apre mai frecvent în LES cu SAPL. Afectează valva mitrală sau tricuspidă, dar de obicei este asimptomatică.
- *Miocardita acută* lupică este rară; se poate complica cu insuficienţă cardiacă.
- *Afectarea coronariană* este secundară vasculitei lupice, sau, mai frecvent, consecinţa aterosclerozei sau a unei tromboze coronare în cadrul SAPL.
- *Fenomenul Raynaud* apare la 20–30% din bolnavi şi poate preceda cu mulţi ani dezvoltarea manifestărilor viscerale.
- *Gangrena extremităţilor* poate apare în LES cu SAPL sau vasculită.
- *Tromboze venoase profunde* se întâlnesc, de asemenea, în LES cu SAPL.

Manifestări digestive:

- *Tulburările digestive nespecifice* (anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale) sunt rare, dar pun probleme de diagnostic diferenţial.
- *Hepatomegalia* se întâlneşte la 30% din bolnavi. Biopsia hepatică poate releva leziuni de steatoză sau hepatită.
- *Vasculita mezenterică* se prezintă cu dureri abdominale, febră, vărsături şi determină complicaţii grave ca hemoragie, infarct sau perforaţie intestinală.

Manifestări hematologice:

- *Anemia* este frecventă în LES (50%). Cel mai adesea este de tip inflamator, normocromă, normocitară, aregenerativă. *Anemia hemolitică autoimună* se întâlneşte în 10% din cazuri. Mai rar, poate apare o anemie hemolitică microangiopatică, în cadrul SAPL. Alte cauze de anemie pot fi: deficitul de fier, infecţiile, insuficienţa renală.
- *Leucopenia* este, de asemenea, frecventă (50%), cu *limfopenie* sau/şi cu *neutropenie*.
- *Trombocitopenia* autoimună este mai rară, de obicei moderată.
- *Adenopatiile şi splenomegalia* sunt prezente la 30–50% din pacienţi, în special la copii şi tineri.

Manifestările neuro-psihice se împart în:

- *Manifestări SNC*: meningită aseptică, boală cerebrovasculară, sindrom demielinizant, cefalee, mişcări involuntare, mielopatie, convulsii, stări confuzionale acute, anxietate, disfuncţie cognitivă, tulburări afective, psihoze;
- *Manifestări SNP*: sindrom Guillain-Barré, neuropatie autonomă, mononeuropatie, miastenia gravis, neuropatie craniană, plexopatie, polineuropatie.

Explorări paraclinice:

- *Citopenii sangvine*: anemie, leucopenie, trombocitopenie.

- *Sindrom inflamator* – inconstant, chiar în puseele de activitate; CRP este puţin crescută.
- *Ac antinucleari* (ANA) au o *mare sensibilitate diagnostică* (>95%), astfel încât *un titru ANA <1/40 practic exclude LES*. Pe de altă parte, ANA totali au o *specificitate redusă*; pot apare şi în populaţia sănătoasă, mai ales la titruri mici, precum şi în alte boli autoimune (sclerodermie, Sjögren, dermatomiozită), hepatită cronică, infecţii, neoplazii, medicamente. Cei mai specifici pentru LES sunt Ac *anti-ADNdc* şi *anti-Sm*. Titrul ANA de regulă *nu este util pentru monitorizarea bolii*, deoarece poate rămâne la valori ridicate chiar şi la pacienţii care sunt în remisiune clinică. În schimb, *titrul Ac anti-ADNdc* se corelează mai bine cu activitatea clinică a bolii (mai ales cu nefropatia).
- *Nivelul complementului seric*, în special fracţiile C3 şi C4, se corelează de asemenea cu activitatea bolii – scade în pusee şi se normalizează în perioadele de remisiune.
- *Ac anti-fosfolipidici* (APL) se întâlnesc frecvent (40%). Se asociază cu complicaţii trombo-embolice şi obstetricale.
- *Ac anti-proteine SR* au o sensibilitate şi o specificitate similare Ac anti-ADNdc (fiind astfel utili pentru diagnosticul cazurilor de LES fără Ac anti-ADNdc).
- *Ac anti-C1q* au, dintre testele serologice, specificitatea cea mai ridicată pentru diagnosticul unui *puseu de nefropatie lupică*.
- *Alte anomalii imunologice*: factor reumatoid, crioglobuline, complexe imune circulante.
- *Alte explorări* – biopsii, examene imagistice – sunt indicate în funcţie de particularităţile clinice ale fiecărui pacient.

Diagnosticul pozitiv de LES necesită prezența a *minimum 4 din 11 criterii* (tabelul 3).

Tabelul 3. Criterii de diagnostic şi clasificare ale LES.

	Criteriul	Descriere
1	Erupție malară în aripi de fluture	Eritem malar plan sau reliefat, care respectă șanțul nazo-labial
2	Erupție de lupus discoid	Placarde eritematoase papuloase, cu scuame keratozice aderente şi dopuri cornoase foliculare, cicatrici atrofice ce pot apare pe leziunile vechi
3	Fotosensibilitate	Erupție cutanată secundară expunerii la soare, relevată de anamneză sau observată de medic
4	Ulcerații bucale sau nazo-faringiene	
5	Poliartrită neerozivă	Afectează cel puțin 2 articulații periferice, caracterizată prin durere, tumefacție sau epanşament articular
6	Pleurezie sau pericardită	Revărsate sau frecătură pleurală/ pericardică
7	Afectare renală	Proteinurie >0,5 g/24 ore sau cilindrurie (cilindri hematici, leucocitari, celulari sau micşti)
8	Afectare neurologică	în absența unei cauze medicamentoase sau metabolice (insuficiență renală, acidoză, diselectrolitemii)
9	Afectare hematologică	Anemie hemolitică sau leucopenie <4000/mm^3 sau limfopenie <1500/mm^3 sau trombocitopenie <100.000/mm^3
10	Anomalii imunologice	Ac anti-ADNdc, sau Ac anti-Sm, sau APL
11	ANA în titru anormal	în absența unui medicament inductor

Evoluţia LES este extrem de *variabilă*, de la forme benigne la forme foarte severe. Gravitatea este dată în special de afectarea renală şi SNC. Evoluţia se face de regulă cu *pusee şi remisiuni alternative*, imprevizibile. Episoadele de activitate ale bolii apar fie spontan, fie sunt declanşate de *factori precipitanţi*, precum infecţiile, stressul, expunerea la radiaţii UV, sarcina, medicamentele. Remisiunile se pot produce spontan sau ca răspuns la tratament.

Activitatea clinică a bolii poate fi evaluată pe baza unor manifestări clinice şi de laborator, utilizând sisteme de scor precum *SLEDAI* (tabelul 4), *SELENA* sau *Vitali*.

Tabelul 4. Scorul SLEDAI
(*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

		Manifestări	Puncte
1	Convulsii	Recent instalate Se exclud cauze metabolice, infecţioase sau medicamentoase	8
2	Psihoză	Alterarea abilităţii de a efectua activităţi obişnuite datorită unei severe distorsiuni a realităţii Include: halucinaţii, incoerenţă, delir, comportament bizar, comportament catatonic Se exclud cauze uremice sau medicamentoase	8
3	Simptome cerebrale	Alterarea funcţiei mentale, dezorientare, pierdere de memorie, alterarea intelectului, scăderea puterii de concentrare, scăderea atenţiei + ≥2 din următoarele: limbaj incoerent, insomnie, creşterea	8

		sau scăderea activității psihomotorii, percepții eronate Se exclud cauze metabolice, infecțioase sau medicamentoase	
4	Simptome vizuale	Modificări retiniene: hemoragii, exudate Nevrită optică Se exclud cauze metabolice, infecțioase sau medicamentoase	8
5	Nervi cranieni	Neuropatie senzitivă/motorie nou apărută	8
6	Cefalee	Severă, persistentă Migrenă Lipsă de răspuns la analgezice	8
7	AVC	Nou instalat Se exclude AVC ischemic (ATS)	8
8	Vasculită	Ulcerații, gangrene, infarcte unghiale Biopsie: vasculită	8
9	Artrită	>2 articulații, cu durere + semne inflamatorii	4
10	Miozită	Durere/slăbiciune la nivelul mușchilor centurilor Creșterea CPK sau a aldolazei EMG modificată Biopsie musculară: miozită	4
11	Cilindri urinari	Hematici, granuloși	4
12	Hematurie	> 5 hematii / HPF Se exclud litiaza, infecțiile sau alte cauze	4
13	Proteinurie	> 0,5 g / 24 h, nou instalată sau creștere recentă > 0,5 g / 24 h față de valoarea anterioară	4
14	Piurie	> 5 leucocite / HPF Se exclude infecția	4
15	Rash	Nou apărut sau recurent	2
16	Alopecie	Nou apărută sau recurentă, difuză sau localizată	2

17	Ulceraţii mucoase	Bucale sau nazale, noi sau recurente	2
18	Simptome pleurale	Durere pleurală + frecătură / lichid pleural	2
19	Pericardită	Durere pericardică + frecătură/ lichid/ confirmare EKG sau Eco	2
20	Scădere complement	Scăderea CH_{50} / C_3 / C_4 sub limita inferioară a normalului	2
21	Febră	> 38°C Se exclud infecţiile	1
22	Trombocitopenie	< 100.000 / mm^3	1
23	Leucopenie	< 3.000 / mm^3 Se exclud cauze medicamentoase	1
24	Creşterea Ac anti-ADNdc	Cu >25% sau peste normal	2

Interpretarea scorului SLEDAI: ≤10 = boală uşoară / moderată; >10 = boală intens activă.

Rata de supravieţuire la 10 ani a pacienţilor cu LES este >90%. Cauzele de deces sunt: activitatea bolii, complicaţiile infecţioase, complicaţiile iatrogene şi accidentele cardiovasculare.

Factori de prognostic negativ sunt: afectarea renală (în special GN proliferativă difuză), afectarea SNC, HTA, sexul masculin, debutul bolii la vârstă înaintată, rasa neagră, sindromul APL, activitatea intensă a bolii.

Tratamentul LES depinde de localizarea şi severitatea bolii (vezi tabelul 5).

Ca *măsuri generale*, trebuie *evitate*: expunerea la radiaţii UV, fumatul, medicamentele susceptibile de a induce sau agrava boala, contraceptivele orale pe bază de estrogeni (cresc riscul de tromboze la pacientele cu SAPL), sarcina (în puseele de activitate şi în prezenţa unei afectări viscerale severe).

Hidroxiclorochina (HC), un antimalaric de sinteză, rămâne *terapia esențială* pentru aproape toți pacienții cu LES, mai ales cei cu afectare cutanată și articulară. Se administrează inițial 400 mg/zi, 3–4 săptămâni, apoi 200 mg/zi, 5/7 sau 20 zile/lună. HC este bine tolerată, singurul său risc serios fiind cel de *retinopatie*, care impune control oftalmologic bianual.

Tabelul 5. Tratamentul LES.

Afectarea	Tratament
Cutanată izolată	HC + CS topici (fluocinolon, flumetazon pivalat)
Artrita	HC + în forme severe, CS în doze mici sau MTX sau AZA
Anemia hemolitică	HC + CS în doze mari; eventual, AZA, CyA, Ig I.V., MMF, danazol, splenectomie
Pleuro-pulmonară	Pleurezia: HC + CS în formele severe Pneumonia interstițială cronică fibrozantă: CS, alte imunosupresoare Pneumonia acută: CS HTA pulmonară: vasodilatatoare
Digestivă	Ulcere orale: HC Leziuni gastro-esofagiene: IPP, prokinetice Vasculita mezenterică: CS + CYC sau AZA
Cardiacă	Pericardita: CS în doze variabile Miocardita: CS + în formele grave, CYC sau AZA sau Ig I.V. Endocardita Libman-Sachs: profilaxia endocarditei infecțioase; de la caz la caz – CS, protezare valvulară
Neurologică	CS + imunosupresoare ± plasmaferează; de la caz la caz: antidepresive, antipsihotice, anticonvulsivante
SAPL	Anticoagulante

AZA = azatioprina, CS = corticosteroizi, CyA = ciclosporina, CYC = ciclofosfamida, HC = hidroxiclorochina, MTX = metotrexat, MMF = mycofenolat de mofetil

5.2. NEFROPATIA LUPICĂ (NL)

5.2.1. Anatomie patologică

Leziunile interesează glomerulii, tubii, interstiţiul şi vasele.

Leziunile glomerulare sunt cele mai importante şi frecvente. Acestea permit clasificarea NL în *6 clase*:

- *Clasa I: NL mezangială minimă* – glomeruli optic normali, dar cu depozite imune mezangiale în IF/ME.
- *Clasa II: NL mezangială proliferativă* – creşterea matricei şi/sau hipercelularitate mezangială în MO, cu depozite imune predominant mezangiale în IF/ME.
- *Clasa III: NL focală* – leziuni active sau inactive focale (<50% din glomeruli afectaţi), segmentale sau globale, endo- şi/sau extracapilare, cu depozite imune subendoteliale:
    - III A (activă): NL focală proliferativă, activă;
    - III A/C: NL focală proliferativă şi sclerotică;
    - III C (cronică): NL focală sclerotică, inactivă.
- *Clasa IV: NL difuză* – leziuni active sau inactive difuze (≥50% din glomeruli afectaţi), segmentale sau globale, endo- şi/sau extracapilare, cu depozite imune subendoteliale:
    - IV A: NL difuză proliferativă, activă;
    - IV A/C: NL difuză, proliferativă şi sclerotică;
    - IV C: NL difuză sclerotică, inactivă.
- *Clasa V: NL membranoasă* – depozite imune subepiteliale ori sechele morfologice ale acestora în MO, ME sau IF. Poate surveni în asociere cu clasa III sau IV.

- *Clasa VI: NL avansată sclerotică* – ≥90% din glomeruli global sclerozați.

Transformarea după un timp a unei clase de NL în alta este posibilă în 20–30% din cazuri. De obicei, clasele proliferative mai ușoare se transformă în clase mai severe (II în III/IV sau III în IV). Mult mai rar, clasele proliferative (II, III, IV) se transformă în clasa V. Transformarea este imprevizibilă, dar adesea poate fi sugerată de agravarea proteinuriei sau/și a funcției renale.

Leziunile tubulo-interstițiale au o patogeneză neclară, dar severitatea lor se corelează cu prognosticul bolii. Se constată leziuni inflamatorii, fibroză, alterări ale epiteliului tubular și, uneori, depozite de Ig de-a lungul MB tubulare în IF.

Leziunile vasculare includ:

- *Tromboza arterei sau a venei renale* sunt secundare SAPL. Afectează sever funcția renală.
- *Microangiopatia trombotică* este de asemenea indusă de APL.
- *Vasculita necrozantă a vaselor mici* se caracterizează prin depozite de complexe imune și se manifestă prin insuficiență renală cu examen de urină aproape normal.

Indicatorii de activitate a NL sunt:

- proliferarea celulară endocapilară;
- proliferarea celulară extracapilară (semilune celulare);
- trombii;
- necroza fibrinoidă;
- infiltratul inflamator glomerular și interstițial.

(Fiecare element este notat cu un punctaj de la 0 la 3, în funcție de severitate. Un scor de activitate crescut indică necesitatea tratamentului imunosupresiv.)

Indicatorii de cronicitate a NL sunt:

- scleroza glomerulară;

- semilunile fibroase;
- fibroza interstiţială.

(Fiecare element este notat de la 0 la 3, în funcţie de severitate. Un scor de cronicitate crescut are o semnificaţie prognostică negativă pentru funcţia renală.)

Puncţia-biopsie renală este de *mare importanţă* la pacienţii cu NL, atât pentru clasificare, stabilirea prognosticului şi a indicaţiilor terapeutice, cât şi pentru urmărirea evoluţiei histologice (prin biopsii repetate).

5.2.2. Manifestări clinice

Manifestările clinice ale NL sunt variabile. Ele se corelează mai mult sau mai puţin cu leziunile anatomo-patologice.

Anomaliile urinare asimptomatice (hematurie microscopică, proteinurie) pot persista mulţi ani, având o evoluţie sinuoasă, cu recidive şi remisiuni.

Sindromul nefrotic (SN) se întâlneşte în 40% din cazuri şi, în absenţa tratamentului, evoluează spre BCR terminală în 2–10 ani.

Vasculita renală poate evolua cu HTA malignă şi IRA oligurică.

Microangiopatia trombotică se manifestă prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, afectare neurologică şi IRA.

5.2.3. Evoluţie şi prognostic

Remisiunea (răspunsul la tratament) se defineşte prin scăderea proteinuriei <1 g/zi (sau <0,3 g/zi la cazurile de NL diagnosticată mai recent de 6 luni), albuminemie normală, sediment urinar inactiv şi funcţie renală stabilizată sau ameliorată.

Remisiunea parţială (răspunsul parţial) înseamnă scăderea semnificativă a proteinuriei (cu ≥50% şi <3 g/zi, dacă proteinuria a fost iniţial nefrotică, sau ≤1 g/zi,

dacă proteinuria a fost inițial sub-nefrotică) și stabilizarea sau ameliorarea funcției renale.

Eșecul terapeutic reprezintă persistența unei proteinurii ≥3 g/zi sau a oricărei proteinurii asociate cu albuminemie <3 g/dl sau deteriorarea progresivă a funcției renale (creșterea creatininemiei cu >30% sau cu >0,3 mg/dl) după primele 6–12 luni de tratament.

Puseele de activitate (sau *recăderile*) survin la 30–70% dintre pacienții la care s-a obținut remisiune și se află sub terapie de întreținere. Ele pot fi de două tipuri:

- *Proteinuric*: creșterea proteinuriei cu >2 g/zi, sau cu >0,5 g/zi, dar cu albuminemie <3,5 g/dl, sau cu >50% dacă proteinuria a fost redusă în urma terapiei de inducție, dar s-a menținut tot la nivel nefrotic;
- *Nefritic*: *ușor* (sediment urinar activ, cu eritrocite dismorfice și cilindri celulari), *moderat* (sediment urinar activ și proteinurie ≥1 g/zi) sau *sever* (sediment urinar activ și creșterea stabilă a creatininemiei cu >30% într-o perioadă ≤6 luni).

Monitorizarea evoluției NL include, în afară de examenul de urină și estimarea RFG, unele analize imunologice.

- Titrul *ANA* nu se corelează nici cu severitatea, nici cu activitatea NL.
- *Ac anti-ADNdc* se corelează mai bine atât cu clasa histologică (sunt, de regulă, mai crescuți în clasele III și IV decât în clasa V), cât și cu activitatea LES. Creșterea titrului acestor Ac prezice adesea o exacerbare a NL și impune o supraveghere clinică mai atentă.
- *Ac anti-nucleosomi* și *anti-C1q* ar putea fi mai valoroși pentru estimarea riscului unui puseu de NL.
- *Scăderea C3 și/sau a C4* indică, de asemenea, necesitatea unei monitorizări clinice mai atente a pacienților.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- factori demografici şi sociali: vârsta tânără, sexul masculin, rasa neagră, nivelul socio-economic scăzut;
- factori imunologici: titrul crescut al Ac anti-ADNdc, Ac anti-C1q, APL;
- factori histologici: clasele III şi IV, indicii de activitate şi cronicitate, proliferarea extracapilară, necroza fibrinoidă, atrofia tubulară şi fibroza interstiţială, transformarea histologică, trombozele capilare;
- factori clinici şi de laborator: scăderea RFG, SN, absenţa remisiunii în primul an, HTA persistentă, hipocomplementemia, anemia, puseele de NL;
- factori legaţi de tratament: lipsa complianţei pacientului, absenţa sau introducerea tardivă a ciclofosfamidei.

Datorită progreselor terapeutice, prognosticul pacienţilor cu NL s-a ameliorat considerabil în ultimii ani. La 10 ani de la stabilirea diagnosticului, rata supravieţuirii renale este 80%, iar cea a supravieţuirii pacienţilor este 90–95%.

5.2.4. Tratament

5.2.4.1. Tratamentul nefroprotector nespecific

Se bazează pe aceleaşi principii ca pentru toţi pacienţii cu BCR, în general, şi pentru cei cu nefropatii glomerulare, în special.

Pentru reducerea proteinuriei, se indică *blocanţi ai SRAA*. În ceea ce priveşte *tratamentul antihipertensiv*, obiectivul este scăderea TA <130/80 mm Hg sau <125/75 mm Hg, dacă proteinuria este >1 g/zi; se începe de preferinţă cu IECA, apoi se introduc succesiv, la nevoie: un diuretic, un ARA II şi un antagonist calcic non-dihidropiridinic sau/şi un beta-blocant. Alte măsuri importante sunt reducerea aportului proteic (0,8–1 g/zi) şi oprirea fumatului.

5.2.4.2. Tratamentul imunosupresor

Tratamentul NL mezangiale (clasele I şi II)

Aceste forme au un prognostic bun şi *nu necesită terapie imunosupresivă.*

Tratamentul NL proliferative (clasele III A, III A/C şi IV A, IV A/C)

Tratamentul imunosupresor este întotdeauna necesar. Acesta are două faze: *faza de inducţie* şi *faza de menţinere* a remisiunii.

Tratamentul de inducţie este destinat oricărui puseu de activitate a NL, urmărind *obţinerea remisiunii.* Se bazează pe *corticosteroizi* în asociere cu un alt agent imunosupresor (de regulă, *CYC* sau *MMF*).

- Protocolul *National Institutes of Health (SUA)* cuprinde:
  - *Metilprednisolon* – cel puţin *12 bolusuri I.V. lunare de 1 g/m²,* urmat de *prednison P.O. 0,5–1 mg/kg/zi,* doză ce se reduce treptat după 8 săptămâni *şi*
  - *CYC – 6 bolusuri I.V. lunare de 0,5–1 g/m².*
- Studiul *EuroLupus* a impus folosirea unor doze mai reduse de CYC, respectiv *6 bolusuri I.V. de 0,5 g la intervale de 2 săptămâni* (în total 3 g), cu aceeaşi eficacitate ca şi schema NIH, dar cu un risc mai mic de complicaţii infecţioase.
- *MMF* 2–3 g/zi, timp de 6 luni, este o alternativă acceptabilă la CYC, având o toxicitate (în special gonadică) mai redusă decât aceasta şi o eficacitate similară.

Rituximab, un anticorp monoclonal anti-CD20, este indicat în special pentru cazurile de NL care prezintă *rezistenţă sau contraindicaţii la CYC sau MMF.*

O variantă promiţătoare, dar mai puţin studiată, constă în tripla terapie *steroizi + MMF/AZA + inhibitor de calcineurină (CyA/tacrolimus),* similară celei folosite în transplantul renal.

Tratamentul de menţinere a remisiunii urmăreşte *evitarea recăderilor* şi controlul bolii active remise parţial, dar limitând în acelaşi timp, pe cât posibil, riscurile medicaţiei imunosupresoare. Regimul şi durata optime ale acestui tratament rămân controversate.

Protocolul NIH prevede continuarea CYC ca tratament de întreţinere, în bolusuri I.V. de 0,5–1 g/m^2 la fiecare 3 luni, timp de 2 ani, în asociere cu doze mici de prednison.

Totuşi, studii mai recente au demonstrat că *AZA* (1–3 mg/kg/zi) şi *MMF* (0,5–2 g/zi) sunt *cel puţin la fel de eficace* ca şi CYC şi au *mai puţine efecte adverse* infecţioase şi gonadale. O altă opţiune acceptabilă este *CyA* (5 mg/kg/zi).

Principiile terapiei de întreţinere includ următoarele:

- AZA este preferată la pacienţii la care terapia de inducţie s-a efectuat cu CYC.
- MMF este preferat la pacienţii la care terapia de inducţie s-a făcut tot cu MMF.
- AZA este mai ieftină decât MMF.
- Pacienţii care nu tolerează AZA vor fi trataţi cu MMF şi *vice-versa*.
- CyA este a treia opţiune.
- AZA şi CyA sunt preferate la femeile care doresc o sarcină.
- Se asociază steroizi în doze mici (prednison 0,05–0,2 mg/kg/zi).
- Durata terapiei de întreţinere este de 18–24 luni, până la 5 ani.

Tratamentul NL membranoase (clasa V)

Acesta cuprinde mai multe opţiuni terapeutice:

- *Prednison* 0,5–1 mg/kg/zi, timp de 2 luni, apoi scădere progresivă;
- *Prednison* + *CYC* în bolusuri I.V. (0,5–1 g/m^2 la intervale de 1–3 luni) sau P.O. (2 mg/kg/zi);

- *Prednison* + *CyA* (< 5 mg/kg/zi);
- *Prednison* + *AZA* (2 mg/kg/zi);
- *Prednison* + *MMF* (2–3 g/zi) – care se poate folosi şi la cazurile mixte, de NL membranoasă + proliferativă (clasa V + III/IV).

CAPITOLUL 6

AFECTAREA RENALĂ ÎN ALTE BOLI AUTOIMUNE

6.1. AFECTAREA RENALĂ ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă este o afecțiune inflamatorie sistemică, cronică, cu etiologie necunoscută ce afectează în principal articulațiile. Artrita este simetrică, se poate remite, dar necontrolată poate determina distrugere articulară și diformitate prin eroziunea cartilajului și osului.

Poliartrita reumatoidă poate determina o varietate de leziuni renale secundare atât afecțiunii subiacente, cât și secundare tratamentului folosit. Cele mai frecvente patologii renale asociate poliartritei reumatoide sunt reprezentate de nefropatia membranoasă, amiloidoza secundară, glomerulonefrita mezangială proliferativă, vasculita reumatoidă și nefropatia analgezică. Mai sunt citate cazuri de nefropatie cu IgA și boală cu leziuni minime, dar frecvența lor este mult mai redusă.

6.2. AFECTAREA RENALĂ ÎN SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren este o afecțiune inflamatorie cronică, ce poate apărea într-o formă primară sau secundară. Se asociază cu un infiltrat limfocitar și plasmocitic la

nivelul glandelor salivare, parotide şi lacrimale, determinând apariţia sindromului sicca. Totuşi, şi alte organe nonexocrine, precum rinichii, ficatul sau plămânii, pot fi afectate de acelaşi proces imunologic.

Afectarea renală se manifestă în principal prin nefropatie tubulointerstiţială cu infiltrare limfocitară interstiţială, atrofie tubulară şi fibroză. Altă formă de atingere renală, mai puţin comună, este reprezentată de o glomerulonefrită secundară complexelor imune circulante.

Manifestările clinice ale nefropatiei interstiţiale includ o creştere variabilă, în general uşoară, a creatininei serice, cu sediment urinar relativ benign şi anomalii funcţionale tubulare, incluzând sindromul Fanconi, acidoza tubulară tip 1, diabetul insipid nefrogenic şi hipokaliemia.

6.3. AFECTAREA RENALĂ ÎN SCLERODERMIE

Sclerodermia este o afecţiune complexă, având ca manifestări principale fibroza extensivă, anumite modificări vasculare şi prezenţa autoanticorpilor îndreptaţi împotriva unor antigene celulare diferite.

Afectarea renală este comună în sclerodermie, având prognosticul cel mai nefavorabil şi determinând cea mai mare mortalitate, comparativ cu atingerea altor organe interne. Se poate manifesta ca boală cronică de rinichi cu progresie lentă sau prin criza renală sclerodermică. Majoritatea pacienţilor prezintă o atingere moderată manifestată prin proteinurie, creşterea uşoară a creatininei serice şi/sau hipertensiune.

Criza renală sclerodermică este o complicaţie timpurie a sclerodermiei, ce apare invariabil în primii cinci ani de la debutul afecţiunii. Se caracterizează prin:

- insuficienţă renală acută, de obicei în absenţa unei afectări renale preexistente;
- apariţia bruscă a valorilor tensionale crescute,

frecvent acompaniate de manifestări ale hipertensiunii maligne (retinopatie sau encefalopatie hipertensivă);
- sediment urinar normal sau cu proteinurie minimă.

Criza renală sclerodermică este o complicație majoră a sclerozei sistemice și reprezintă o urgență medicală. Netratată poate progresa către boală cronică de rinichi stadiul terminal în aproximativ două luni și spre deces într-un an. Baza terapiei este reprezentată de controlul prompt și adecvat al tensiunii arteriale, îmbunătățind și stabilizând astfel funcția renală. Clasa de antihipertensive recomandată în tratamentul crizei renale sclerodermice este reprezentată de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Trebuie precizat că, deși există date contradictorii, aceștia se pot utiliza și pentru prevenția apariției crizei renale sclerodermice.

6.4. AFECTAREA RENALĂ ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Bolile inflamatorii intestinale (BII) – boala Crohn (BC) și colita ulcerativă (CU) – determină frecvent manifestări extraintestinale, mai comune fiind atingerea tegumentară, oculară, articulară, biliară sau renală (apare la 4-23% din pacienții cu BII dar, cum afectarea intestinală este preponderentă, deteriorarea funcției renale poate fi omisă).

Afectarea renală poate fi determinată atât de boala în sine, cât și de tratamentul farmacologic folosit (vezi tabelul 1).

6.5. AFECTAREA RENALĂ ÎN SICLEMIE

Fenomenele vaso-ocluzive și hemoliza sunt caracteristicile siclemiei, boală ereditară secundară formării de hemoglobină S (HbS). Manifestările

clinice principale sunt reprezentate de episoade acute de durere intensă la nivelul pieptului, spatelui, abdomenului şi extremităţilor. Numeroase organe pot fi implicate simultan, iar afectarea simetrică a extremităţilor este comună. Aceste episoade pot dura câteva zile sau chiar săptămâni.

Tabelul 1. Manifestările şi complicaţiile renale la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală.

Manifestările renale în BII	Nefrolitiază Amiloidoză NTI GN
Complicaţii renale în BII	NTI secundară terapiei cu 5 – ASA Afectarea renală secundară ciclosporinei GN si Nefrită lupică secundară terapiei cu inhibitori de TNF-α

Afectarea renală este obişnuită. Evenimentul principal este reprezentat de *ocluzia capilarelor vasa recta în medulara renală*. Zona medulară normală joacă un rol important în acest proces, deoarece are o presiune a oxigenului scăzută şi o osmolalitate ridicată (deshidratând astfel hematiile, crescând consecutiv concentraţia HbS). Dintre manifestările siclemiei la nivel renal menţionăm:

- proteinuria şi hipertensiunea;
- hematurie nedureroasă secundară infarctelor papilare;
- infarcte renale, necroză papilară şi colică renală;
- diabet insipid nefrogenic ce poate determina poliurie;
- glomeruloscleroză focală şi segmentară ce poate conduce către boală cronică de rinichi;
- cancer renal medular.

6.6. AFECTAREA RENALĂ ÎN BOLILE TIROIDIENE

6.6.1. Efectele disfuncţiei tiroidiene asupra rinichiului

Disfuncția tiroidiană determină modificări importante asupra funcției renale (vezi tabelul 2). Atât hipotiroidismul, cât şi hipertiroidismul, influențează debitul sanguin renal, rata de filtrare glomerulară, funcția tubulară, homeostazia electrolitică, funcțiile pompelor ionice şi structura renală.

Tabelul 2. Efectele disfuncţiei tiroidiene asupra rinichiului.

Hipotiroidism	Tireotoxicoză
Creşterea creatininei serice	Reducerea creatininei serice
Reducerea filtrării glomerulare	Creşterea filtrării glomerulare
Reducerea debitului plasmatic renal	Creşterea debitului plasmatic renal
Reducerea reabsorbției sodiului	Creşterea reabsorbției tubulare
Reducerea capacității renale de a dilua urina	Rezistență la administrarea de rhEPO
Hiponatremia	

6.6.2. Afectarea renală asociată disfuncţiei tiroidiene

6.6.2.1. Afectarea glomerulară

Atât hipotiroidismul, cât şi hipertiroidismul, se pot asocia cu diferite forme de glomerulonefrită. Cea mai frecventă formă este cea reprezentată de glomerulonefrita membranoasă asociată cu sindrom

nefrotic. Disfuncția tiroidiană este asociată de asemenea și nefropatiei cu IgA, glomerulonefritei mezangiocapilare, membranoproliferative sau celei cu leziuni minime.

6.6.2.2. Afectarea tubulointerstițială

Deși mai puțin frecventă decât atingerea glomerulară, afectarea tubulară sau tubulointerstițială se poate asocia cu tulburări ale funcției tiroidiene. Cazuri izolate de hipertiroidism au fost raportate la pacienții cu nefropatia tubulointerstițială și uveita, un sindrom autolimitant de etiologie necunoscută ce răspunde adecvat la corticoterapie.

6.7. AFECTAREA RENALĂ ÎN SARCOIDOZĂ

Sarcoidoza reprezintă o afecțiune sistemică cu etiologie necunoscută caracterizată anatomopatologic prin prezența de granuloame fără cazeificare la nivelul organelor afectate. Ca o regulă, este o boală cu debut insidios, cu o evoluție cronică marcată de remisiuni și exacerbări episodice.

Principalele ținte ale sarcoidozei sunt plămânii și ganglionii toracici. Mai poate afecta pielea, ochii, aparatul gastrointestinal, atingerea renală fiind citată în 1-20% din cazuri (vezi tabelul 3).

Tabelul 3. Afectarea renală în sarcoidoză.

Afectarea renală	Pacienți, %
Afectarea metabolismului calcic	
Hipercalciurie	50-60
Hipercalcemie	10-20
Nefrolitiaza	≈ 10
Nefrocalcinoza	5-10
Nefropatia tubulointerstițială	
Granulomatoasă	15-40
Fibroasă	10-20
Glomerulonefrita	Rară

	Membranoasă, cu Ig A, cu leziuni minime, proliferativă GSFS	
Arterita		Rară
	Angeita granulomatoasă	
Nefropatia obstructivă		Rară
	Limfadenopatie retroperitoneală	
	Fibroza retroperitoneală	

6.8. SINDROMUL ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI (SAPL)

6.8.1. Definiţie

Boală autoimună, caracterizată prin prezenţa de *Ac antifosfolipidici* (APL), asociată cu *complicaţii trombotice sau/şi obstetricale*. Este cauza cea mai frecventă de trombofilie *dobândită*. Survine la tineri (20-40 ani).

SAPL poate fi *primar* sau *secundar*. Formele secundare se asociază cel mai frecvent cu *LES* (50%), poliartrita reumatoidă (25%), mai rar cu alte boli autoimune.

6.8.2. Fiziopatologie

APL nu interacţionează direct cu fosfolipide, ci cu anumite proteine plasmatice, ce se fixează pe fosfolipide anionice, precum cardiolipina sau fosfatidilserina. Dintre proteinele-ţintă ale APL face parte, în primul rând, *beta 2 glicoproteina I (beta2 GP I)*, o proteină serică formată din 5 domenii structurale, cu rol fiziologic de anticoagulant slab. Alte proteine-ţintă sunt: protrombina, proteina C, proteina S şi anexina V.

6.8.3. Manifestări clinice:

Tabelul 4. Manifestări trombotice în SAPL.

- *Membre*: Tromboză venoasă profundă/ superficială, ischemie acută periferică, arterită digitală, gangrenă.
- *SNC*: AIT, infarct cerebral, encefalopatie ischemică acută, demență vasculară multi-infarct, sdr. Sneddon (= leuco-encefalopatie multifocală + livedo reticularis), tromboză arterială/arteriolară retiniană.
- *Cord*: ischemie miocardică, infarct, trombi murali.
- *Pulmon*: boală tromboembolică, HTAP, hemoragii alveolare difuze.
- *Vene cave*: sindrom de VCS sau VCI.
- *Aorta şi ramurile sale*: sindrom de arc aortic, claudicații ale membrelor, gangrene.
- *Mezenter*: angor, infarct mezenteric.
- *Rinichi*: tromboză de arteră/venă renală, infarct renal, HTA renovasculară, microangiopatie trombotică.
- *Ficat*: tromboză de venă portă sau arteră hepatică, HTP, infarct hepatic, sdr. Budd-Chiari.
- *Suprarenale*: tromboză de venă SR, hemoragie SR, boala Addison.
- *Placenta*: tromboză arterială, venoasă sau capilară, avorturi embrionare sau preembrionare repetate, moarte fetală, eclampsie, ischemie placentară, prematuritate.

6.8.4. Depistarea APL:

- *Serologie luetică disociată*: VDRL +, TPHA –;
- *Ac anti-cardiolipinici*, de tip IgG sau IgM, evidențiați prin *ELISA*, în prezența beta2 GP I, confirmați prin 2 determinări la interval de > 6 săptămâni.
- *Ac anti-protrombinază* („*anticoagulant lupic*") la

2 determinări la interval de > 6 săptămâni, depistați prin: 1. *alungirea TC dependent de fosfolipide*, 2. absența corectării prin adăugare de plasmă normală, 3. corectare prin adaus de fosfolipide în exces, 4. excluderea altui factor inhibitor, ca anti-VIII sau heparina. Prezența anticoagulantului lupic se corelează cu un risc de tromboză mai mare decât Ac anticardiolipinici.

6.8.5. Tratamentul SAPL

Se bazează pe *medicația anticoagulantă*. În cazuri excepționale (de exemplu, în SAPL fulminant) se indică, suplimentar, imunosupresoare.

Trombozele venoase se tratează inițial cu heparină I.V. sau heparine fracționate S.C., apoi cu antivitamine K (AVK) P.O., urmărind menținerea *INR între 2 și 3. Durata optimă a tratamentului nu se cunoaște.*

Trombozele arteriale cerebrale au un risc de recurență variabil. În cazurile cu risc înalt (de exemplu: anticoagulant lupic, Ac anticardiolipinici în titru mare, factori de risc asociați, accidente trombotice repetate), se recomandă *AVK* pe termen lung. În funcție de gradul de risc estimat, INR-țintă va fi desemnat între 2 și 3 sau între 3 și 4. În cazurile cu risc redus (de pildă, Ac anticardiolipinici în titru mic, fără alți factori de risc), *aspirina* este o alternativă rezonabilă.

Pentru prevenirea *complicațiilor sarcinii* la pacientele cu SAPL și antecedente obstetricale, se recomandă aspirină 75-100 mg/zi în asociere cu heparină fracționată în doză preventivă, imediat după confirmarea ecografică a unei sarcini intrauterine.

Tratamentul *trombocitopeniei* asociate SAPL este similar cu cel al purpurei trombocitopenice idiopatice, bazat pe imunosupresoare și splenectomie.

Tratamentul *SAPL fulminant* include: tratarea

factorilor precipitanți (infecții, puseu de LES), anticoagulante, imunosupresoare (corticosteroizi în doze mari), eventual plasmafereză sau Ig I.V.

6.8.6. Afectarea renală în SAPL

Survine rar (< 3% din cazuri). Manifestările renale în cadrul SAPL rezultă ca urmare a unor tromboze, ce pot apare la orice nivel al vascularizației renale. Spectrul acestor manifestări cuprinde: stenoza arterei renale, HTA malignă, infarcte renale, tromboza venei renale, MAT, tromboza grefonului renal. Recent, au fost raportate complicații renale non-trombotice, precum glomerulonefrite.

La pacienții cu *LES*, nefropatie lupică şi SAPL secundar, leziuni histologice renale de MAT pot fi evidențiate la 2/3 din cazuri. La aceşti pacienți, apar mai frecvent crescents, necroze şi scleroză glomerulară, iar prognosticul funcțional renal este mai nefavorabil decât la pacienții cu LES fără SAPL. Diferențierea glomerulonefritei lupice prin complexe imune de glomerulopatia trombotică asociată SAPL este crucială, deoarece tratamentul este diferit: imunosupresoare în primul caz, anticoagulante în al doilea caz.

CAPITOLUL 7

VASCULITELE

Vasculitele sunt afecțiuni caracterizate printr-o *inflamație a vaselor sangvine.* În funcție de calibrul vaselor implicate, vasculitele se clasifică astfel (tabel 1):

Tabelul 1. Clasificarea vasculitelor.

Tipul	Vasculita	Descriere
Vasculite ale vaselor mari	*Arterita temporală cu celule gigante*	Arterită granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale. Afectează preponderent ramurile extra-craniene ale carotidei şi, în special, artera temporală. Survine după vârsta de 50 de ani. Se asociază cu polimialgia reumatică.
	Arterita Takayasu	Inflamație granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale. Survine de obicei înainte de vârsta de 50 de ani.
Vasculite ale vaselor medii	*Poliarterita nodoasă*	Inflamație necrozantă a arterelor de calibru mediu şi mic, fără afectare glomerulară, fără afectarea inflamatorie a arteriolelor, a capilarelor şi a venulelor.
	Boala Kawasaki	Arterită a arterelor de

		calibru mare, mediu şi mic, asociată unui sindrom limfo-cutaneo-mucos. Atingerea coronarelor este frecventă. Apare de obicei la copii.
Vasculite ale vaselor mici	*Granulomatoza Wegener*	Inflamaţie granulomatoasă a tractului respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mic şi mediu. GN necrozantă este frecventă.
	Sindromul Churg-Strauss	Inflamaţie granulomatoasă cu eozinofile a arborelui respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic, astm si eozinofilie sangvină.
	Poliangeita microscopică	Inflamaţie necrozantă pauci-imună a vaselor de calibru mic. GN necrozantă este foarte frecventă. Capilarita pulmonară este, de asemenea, frecventă.
	Purpura Henoch-Schonlein	Vasculită cu depozite de IgA ce afectează vasele mici. Tipic, afectează pielea, articulaţiile, intestinul şi glomerulii.
	Vasculita din crioglobulinemia esenţială	Vasculită cu depozite de crioglobuline, asociată cu crioglobulinemie. Afectare cutanată şi glomerulară frecventă.
	Angeita leucocitoclazică cutanată	Angeită cutanată izolată. Fără GN sau vasculită sistemică.

Termenul de „calibru mare" se referă la aortă şi la ramurile mari ale acesteia. Vasele de „calibru mediu"

sunt principalele artere viscerale: renale, hepatice, coronare şi mezenterice. Vasele de „calibru mic" sunt venulele, capilarele (inclusiv glomerulare), arteriolele şi arterele intraparenchimatoase distale.

7.1. VASCULITELE ASOCIATE CU *ANCA*

Autoanticorpii anti-neutrofili citoplasmatici (*ANCA*) au fost descrişi pentru prima dată la începutul anilor 1980. Ulterior, a fost stabilită relaţia dintre aceşti auto-Ac şi un grup de *vasculite necrozante ale vaselor mici.*

Pe baza distribuţiei lor intracelulare la examenul microscopic cu IF indirectă, se disting două tipuri de ANCA:

- *c-ANCA* = ANCA cu fluorescenţă citoplasmatică difuză, care au de obicei specificitate *anti-proteinază 3 (PR3)*;
- *p-ANCA* = ANCA cu fluorescenţă perinucleară, dintre care Ac *anti-mieloperoxidază (MPO)* sunt asociaţi cu vasculite.

ANCA anti-PR3 se întâlnesc în special în *granulomatoza Wegener*, iar ANCA anti-MPO în *poliangeita microscopică.*

Rolul ANCA în *patogeneza* vasculitelor a fost bine demonstrat. În anumite condiţii, MPO şi PR3 sunt expuse pe suprafaţa neutrofilelor, determinând apariţia ANCA. Interacţiunea Ag-Ac determină activarea neutrofilelor, cu eliberarea consecutivă de enzime lizozomale şi specii reactive ale oxigenului, ce provoacă leziuni ale peretelui vascular.

7.1.1. Poliangeita microscopică (PAM)

Se întâlneşte mai frecvent la *sexul masculin* (B/F = 1,5/1), de obicei în jurul vârstei de *50 ani. Manifestările clinice* includ:

- *Debut* insidios, cu artralgii sau hemoptizii, ce pot

preceda cu câteva luni apariția manifestărilor sistemice;

- *Semne generale*: febră, alterarea stării generale;
- *Afectarea renală* este cvasi-constantă și se caracterizează printr-o *glomerulonefrită rapid progresivă* (GNRP). Insuficiența renală este prezentă de la debut la majoritatea pacienților și se agravează rapid în absența tratamentului.
- *Afectarea ureterală* constă în *stenoze ureterale*, uni- sau bilaterale. Se datorează unei vasculite ale pereților ureterali sau ale grăsimii peri-ureterale.
- *Afectarea pulmonară* constă în *hemoragii alveolare difuze*, manifestate prin hemoptizii, dispnee și anemie. Se datorează unei vasculite a arterelor bronșice sau unei capilarite pulmonare. Tardiv, se complică cu fibroză pulmonară. Asocierea GNRP + hemoragii alveolare constituie *sindromul pulmo-renal*.
- *Alte manifestări*: artralgii, mialgii, purpură, afectare digestivă (dureri abdominale, diaree, hemoragii digestive), ORL (dureri faringiene, ulcerații bucale, epistaxis, sinuzită), oculară (episclerită), neurologică (periferică, SNC), cardiacă (pericardită, miocardită).

Explorările paraclinice relevă:

- *VSH* și *CRP* crescute, *anemie* normocromă normocitară, *eozinofilie* (14%), complement seric normal
- Afectarea renală se manifestă, tipic, printr-un *sindrom nefritic rapid progresiv*, cu proteinurie, hematurie și insuficiență renală.
- ANCA se depistează în 75% din cazuri și sunt de obicei Ac *anti-MPO* (60%), mai rar anti-PR3 (15%). Monitorizarea titrului ANCA este importantă pentru prognosticul bolii: ascensiunea acestuia precede adesea recăderile, iar persistența unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc

mare de recădere, în vreme ce negativarea ANCA se asociază cu un risc redus de recădere.

- Puncţia-biopsie renală relevă o *GN necrozantă şi trombotică*, asociată cu proliferare extracapilară (*crescents*), fără depozite imune semnificative în IF.

PAM evoluează frecvent (30–40%) cu *recăderi*, dar acestea sunt de obicei minore, manifestate doar prin artrită sau/şi erupţii cutanate. *Decesul* poate surveni precoce, ca urmare a *afectării unor organe vitale* (insuficienţă renală, hemoragii alveolare) sau tardiv, secundar unor complicaţii iatrogene, în special *infecţioase.*

7.1.2. Granulomatoza Wegener (GW)

Este o boală *rară* (3 cazuri/100.000 loc.), de *cauză necunoscută* (este posibilă implicarea unor Ag inhalate). Poate apare la orice vârstă, dar cel mai adesea între *40–45 ani*. Distribuţia pe sexe *B/F = 1,5/1*.

Anatomo-patologic, GW afectează vasele de calibru mic şi uneori mediu. *Afectarea vasculară* se asociază cu o *necroză ischemică*, ce se traduce prin formarea de abcese amicrobiene şi *granuloame* polimorfe, constituite din polinucleare, limfocite şi *celule gigante multinucleate*.

Clinic, debutul bolii este, de obicei, prin afectare ORL sau pulmonară pseudo-infecţioasă, cu agravare progresivă, rezistentă la antibiotice şi alterarea stării generale. Manifestările clinice principale sunt următoarele:

- *Afectarea ORL*: obstrucţie nazală, rinoree cronică, cu cruste şi hemoragii; ulceraţii nazale, faringiene şi bucale; sinuzită frontală, etmoidală şi sfenoidală (de la o formă banală la una extensivă, cu distrucţie osoasă); perforaţia septului nazal; leziuni traheale, stenoză sub-glotică; hiperplazie gingivală; otalgii, otoree, otită mucoasă/seroasă;

- *Afectarea pulmonară*: tuse, dispnee, hemoptizii; noduli şi infiltrate pulmonare adesea excavate, multiple, bilaterale; epanşamente pleurale; hemoragii alveolare; stenoze bronşice;
- *Afectarea renală*: hematurie, proteinurie, insuficienţă renală rapid progresivă;
- *Afectarea oculară*: episclerită, keratită, conjunctivită, uveită, nevrită optică, vasculită retiniană, pseudotumoră orbitară prin granulom periocular, exoftalmie unilaterală;
- *Afectarea cutanată*: purpură, ulceraţii, noduli subcutanaţi, livedo, papule, vezicule, necroze cutanate secundare trombozelor vasculare; biopsia din piele: vasculită leucocitoclazică (infiltrat cu neutrofile); biopsia din noduli: granulom;
- *Afectarea neurologică*: Periferică: multinevrită, polinevrită, invadarea nervilor cranieni de către un granulom. Centrală: hemoragii cerebro-meningee, AVC ischemice, tromboflebite;
- *Afectarea articulară*: artralgii/poliartrită neerozivă şi nedeformantă, afectând articulaţiile mici şi mari;
- *Afectarea cardiacă*: pericardită acută sau cronică, necroză miocardică, tulburări de ritm sau de conducere;
- *Altele*: stenoze ureterale, orhită, prostatită, epididimită, ulceraţii rectale, colice sau intestinale, hemoragii şi perforaţii digestive, miozită.

Explorările paraclinice relevă:

- *Sdr. inflamator*, leucocitoză, anemie inflamatorie;
- *Sdr. nefritic*: proteinurie, hematurie, insuficienţă renală;
- *ANCA*, de obicei de tip c-ANCA, cu specificitate anti-PR3, sunt prezenţi în >80% din formele sistemice şi în 50% din formele limitate (ORL). Ca şi în PAM, creşterea titrului seric al ANCA precede recăderile, iar persistenţa unui titru

crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere. Negativarea ANCA se asociază cu reducerea acestui risc.

- *Biopsia renală* evidențiază o *GN crescentică (extracapilară)*.

Criteriile de diagnostic ale GW sunt următoarele:

1. *Inflamație orală sau nazală*: ulcerații bucale sau secreție nazală sanguinolentă sau purulentă;
2. *Anomalii radiologice pulmonare*: noduli, infiltrate, caverne;
3. *Anomalii urinare*: hematurie microscopică, cilindri hematici;
4. *Inflamație granulomatoasă la biopsie*: granuloame vasculare, perivasculare sau extravasculare.

Prezența a *2 din aceste 4 criterii* permite diagnosticul de GW, cu o sensibilitate de 88% și o specificitate de 92%.

Netratată, GW duce la exitus în câteva luni. Sub tratament imunosupresor, supraviețuirea la 1 an este >80%. *Recăderile* sunt mai frecvente decât în PAM (50%), uneori tardive. La pacienții tratați cu imunosupresoare pot surveni *complicații iatrogene*, în special infecții și depresie medulară.

7.1.3. Tratament

7.1.3.1. Tratamentul de inducție a remisiunii

7.1.3.1.1. În vasculitele cu afectare renală și/sau a altor organe, cu manifestări clinice majore (vasculite sistemice) se recomandă:

- *Prednison* P.O. 1 mg/kg/zi inițial, scăzând lent (în decurs de 3 luni) până la 0,25 mg/kg/zi, *plus*
- *Ciclofosfamidă* (CYC) P.O. 2 mg/kg/zi (doze mai mici la vârstnici).

Acest tratament se administrează *până la obținerea*

remisiunii semnelor de activitate clinică a bolii (de obicei, 3–6 luni). Remisiunea pe plan renal este definită prin *dispariția hematuriei și a cilindrilor hematici.*

Se asociază *trimetoprim-sulfametoxazol* (80mg/400mg zilnic sau 160mg/800mg de 3 ori/săptămână), care este util pentru prevenirea recăderilor.

La femei se recomandă administrarea de *agoniști de Gn-RH*, pentru prevenirea insuficienței ovariene induse de CYC. De asemenea, se impune *supraveghere hematologică*. În caz de leucopenie <4.000/mm^3, se oprește sau se reduce doza de CYC, iar în caz de leucopenie <2.500/mm^3 sau/și limfopenie <500/mm^3, este indicată profilaxie antifungică (cu fluconazol) și anti-*Pneumocystis carinii* (cu trimetoprim-sulfametoxazol sau pentamidină), precum și antibioterapie cu spectru larg. (Unii autori recomandă terapie antifungică și anti-*Pneumocystis* în primele 3 luni de terapie imunosupresivă, independent de nivelul leucocitelor).

CYC se poate administra și în *bolusuri I.V.*, repetate la 2–3 săptămâni, câte 15 mg/kg (mai puțin la vârstnici și la cei cu insuficiență renală).

Doza maximă pentru un bolus nu trebuie să depășească 1,2 g. Pentru prevenirea toxicității vezicale, se recomandă asocierea de *MESNA* și *hidratare I.V* abundentă, înainte și după perfuzia CYC. De asemenea, se vor administra *antiemetice* (ondansetron). Dacă GA sunt <4000/mm^3, bolusul de CYC respectiv nu se mai administrează, iar bolusul următor se face în doză redusă cu 25% (sau cu 50%, dacă GA <3000/mm^3). Eficacitatea CYC este similară pentru administrarea P.O. și I.V. Terapia I.V. are avantajul unor efecte adverse hematologice și infecțioase mai mici, dar se asociază cu o rată mai mare a recăderilor bolii.

În ceea ce privește corticoterapia, se recomandă asocierea acesteia cu terapie profilactică anti-ulceroasă și de prevenire a osteoporozei.

7.1.3.1.2. În cazurile cu insuficiență renală severă (creatininemia >5,7 mg/dl) și/sau care necesită dializă (vasculite renale severe) sau la pacienții cu alte manifestări clinice cu risc vital (de ex. hemoragii alveolare severe), se recomandă în plus bolusuri I.V. de metilprednisolon (0,5–1 g/zi × 3 zile consecutive) și/sau plasmafereză.

Adăugarea bolusurilor cu *metilprednisolon* crește eficacitatea terapiei tradiționale cu prednison și agenți imunosupresori.

La pacienții dependenți de dializă, *plasmafereza* poate avea efecte terapeutice favorabile, grație epurării ANCA și/sau a unor citokine proinflamatorii. S-a demonstrat că plasmafereza (7 ședințe, cu un volum maxim de 4 l/schimb), asociată terapiei convenționale, conferă o supraviețuire renală mai îndelungată față de bolusurile de metilprednisolon, dar nu crește rata supraviețuirii pacienților.

7.1.3.1.3. În vasculitele cu interesarea mai multor organe și sisteme, dar fără afectare renală importantă (creatinina <1,7 mg/dl) și fără disfuncții ale altor organe vitale (vasculite sistemice incipiente) se recomandă:

- *Prednison* P.O. 1 mg/kg/zi *și*
- *Metotrexat* (MTX) în doză inițială 0,3 mg/kg (fără a depăși 15 mg), odată pe săptămână; doza se crește după 1–2 săptămâni, dacă este bine tolerată, cu 2,5 mg/ săptămână până la o doză de întreținere de 20–25 mg/săptămână.

Efectele adverse ale MTX sunt mai frecvente la pacienții cu insuficiență renală, obezitate, diabet zaharat, hepatopatii, hipoalbuminemie, alcoolism cronic și deficit de folați. Riscul acestor efecte adverse se reduce dacă se asociază *acid folic* în doze mici (1 mg/zi sau 5–10 mg/săptămână).

În timpul tratamentului cu MTX, trebuie controlate

periodic (de două ori în prima lună, apoi lunar): hemograma, funcția hepatică, electroforeza proteinelor serice și creatininemia. Este recomandabil să se întrerupă sau să se reducă cu 50% doza de MTX în caz de: leucopenie <3.500/mm^3 și/sau neutropenie <2.000/mm^3, trombocitopenie <150.000/mm^3, transaminaze crescute de peste 3 ori față de normal sau de peste 2 ori la două determinări succesive, hipoalbuminemie, ulcerații mucoase, afectare pulmonară (clinică și radiologică) sau hemoragii gastro-intestinale. Este recomandabil, de asemenea, să se efectueze o ecografie hepatică la fiecare 6–12 luni și chiar o biopsie hepatică, în prezența unei hipoalbuminemii sau a unei creșteri persistente a transaminazelor. În tratamente de lungă durată, 10–20% dintre pacienți dezvoltă o fibroză hepatică, chiar în absența alterărilor enzimatice. MTX este contraindicat la pacienții cu RFG <50 ml/min.

7.1.3.1.4. În formele loco-regionale (limitate la tractul respirator) de GW poate fi suficientă o terapie cu prednison și/sau cu trimetoprim-sulfametoxazol.

S-a demonstrat că trimetoprim/sulfametoxazolul (cotrimoxazolul) exercită efecte antiinflamatorii, ce interferă cu producția de radicali liberi de oxigen de către neutrofilele activate și efecte imunosupresoare, fiind un inhibitor al dihidrofolat-reductazei și inhibând astfel metabolismul acidului folic și sinteza bazelor purinice. În plus, cotrimoxazolul poate eradica infecția nazală cronică cu stafilococ auriu, potențial responsabilă de recidive ale GW (ipotetic, din cauza unei reactivități încrucișate între o proteză stafilococică și PR3).

7.1.3.1.5. Tratamente alternative de inducție a remisiunii

La aproximativ 10–15% dintre pacienți nu se obține remisiunea clinică cu terapia standard descrisă mai sus. De asemenea, unii pacienți care ajung la remisiune

clinică, prezintă recidive frecvente, ce necesită administrarea îndelungată de steroizi şi CYC.

Infliximab, un anticorp monoclonal himeric uman/murin anti-TNF alfa, în doză de 5 mg/kg I.V. odată la 2–4 săptămâni, în asociere cu terapia convenţională cu prednison şi CYC P.O., s-a dovedit eficace pentru inducerea remisiunii la pacienţii cu boală refractară sau cu recăderi frecvente. Rezultate variabile au fost raportate cu: ciclosporină, deoxispergualină, etopozid, MMF, Ig I.V. Cel mai promiţător pare *rituximabul*, un anticorp monoclonal anti-CD20.

7.1.3.2. Tratamentul de menţinere a remisiunii

Se face în continuarea terapiei de inducţie, în scopul *prevenirii recăderilor*.

CYC este eficace, dar se asociază cu efecte adverse serioase, precum infecţii şi neoplazii (în special cancer vezical), motiv pentru care locul său a fost luat de *AZA* şi de *MTX*.

AZA are eficacitate similară cu a CYC, dar mai puţine efecte secundare. Doza este în general 2 mg/kg/zi, dar trebuie redusă cu 25% la pacienţii în vârstă de peste 60 ani şi cu 50% la cei de peste 75 ani. De asemenea, la cei cu insuficienţă renală, este recomandabil să nu se depăşească 1–1,5 mg/kg/zi. În timpul terapiei trebuie monitorizate hemograma şi enzimele hepatice. Se recomandă întreruperea administrării AZA în caz de: leucopenie $<3.500/mm^3$, neutropenie $<2.000/mm^3$, trombocitopenie $<150.000/mm^3$ şi/sau enzime hepatice crescute de peste 3 ori faţă de normal. Un alt efect advers ce impune sistarea medicamentului este alergia la AZA, care se manifestă cu febră, artralgii, mialgii şi vasculită cutanată leucocitoclazică, putând mima o infecţie sau o reactivare a bolii de bază.

MTX se administrează o dată pe săptămână,

inițial 0,3 mg/kg (maxim 15 mg), crescând apoi cu 2,5 mg/săptămână, până la maxim 25 mg/săptămână. Se asociază cu acid folic 1–2 mg/zi (la interval de >24 h de la priza MTX).

Terapia de întreținere se administrează 12–18 luni sau mai mult la pacienții cu recăderi multiple. În acest timp, doza de glucocorticoizi se reduce la minimum posibil sau chiar se opreşte complet.

La pacienții care nu suportă AZA, se indică MTX (dacă RFG >50 ml/min). La cei la care nu tolerează nici AZA, nici MTX, se pot încerca *MMF* sau *rituximab*. *Cotrimoxazolul* (800/160 mg × 2/zi) în asociere cu terapia convențională este de asemenea capabil să prevină recidivele şi este în general bine tolerat.

7.2. PURPURA REUMATOIDĂ (SCHÖNLEIN-HENOCH)

Reprezintă forma sistemică a nefropatiei cu IgA. Este vasculita cea mai frecventă la *copil şi adolescent*. Survine adesea după o infecție faringiană. Se poate întâlni şi la adult (de 100 ori mai rară decât la copil), cu evoluție uneori gravă.

Este o *vasculită leucocitoclazică* (infiltrat cu PMN) a vaselor mici, caracterizată prin *depozite de complexe imune cu IgA*. Etiopatogeneza este neclară; au fost implicate infecții streptococice, glicozilarea anormală a IgA1, factori genetici.

Se manifestă prin *purpură* (localizată în special la nivelul membrelor inferioare şi feselor), *artralgii* sau *artrită* şi *dureri abdominale*, uneori asociate cu *rectoragii*. Afectarea renală este prezentă în 50% din cazuri, de obicei manifestată prin proteinurie şi hematurie, uneori sindrom nefritic sau nefrotic. Nivelul seric al *IgA* poate fi crescut în 30–50% din cazuri. Complementul seric este normal.

Diagnosticul este, de cele mai multe ori, clinic. Biopsia cutanată este foarte rar necesară. Biopsia renală poate arăta *proliferare mezangială*, dar uneori se pot asocia necroze capilare şi *proliferări extracapilare*. În IF se observă *depozite de IgA* mezangiale şi în pereţii capilarelor.

Criterii de diagnostic:

- *Purpură* vasculară;
- Vârsta la debut *<20 ani*;
- Afectare *abdominală*: dureri difuze agravate de mese, ischemie intestinală cu diaree hemoragică;
- *Biopsie*: infiltrat cu polinucleare în peretele arteriolelor şi venulelor.

Cel puţin 2 din aceste 4 criterii sunt necesare pentru diagnostic.

Evoluţia este de obicei *benignă*, cu vindecare spontană în câteva săptămâni, dar uneori pot apare *complicaţii digestive* (hemoragii, ocluzie, rareori perforaţie sau invaginaţie) şi *renale* (sdr. nefrotic, insuficienţă renală). Insuficienţa renală este rară la copil, dar poate surveni la 10% din cazuri la adult. Recăderi pot apare la până la 1/3 din cazuri.

Tratament. Manifestările articulare răspund bine la *AINS*. Purpura cutanată se poate trata cu aspirină, dar s-au mai utilizat şi colchicină, dapsonă sau chiar corticoterapie sistemică. Durerile abdominale severe necesită, de asemenea, *corticoterapie* (prednison 1 mg/kg/zi, cu reducere progresivă ulterioară, după obţinerea remisiunii). Afectarea renală uşoară nu necesită nici biopsie renală, nici tratament specific, ci doar monitorizare.

În cazurile cu sindrom nefrotic sau/şi cu insuficienţă renală rapid progresivă, trebuie efectuată *biopsie renală*, dar nu există un consens în privinţa tratamentului, în lipsa studiilor controlate. Pot fi utile: *amigdalectomia, uleiul de peşte, corticoterapia*, asociată sau nu cu *AZA*, şi *CyA*. În formele cu *crescents*

se indică *metilprednisolon I.V.*, 3 zile, apoi *prednison* 1,5 mg/kg/zi + *CYC* 2 mg/kg/zi, cel puțin 3 luni.

7.3. CRIOGLOBULINEMIILE

Se definesc prin *prezența în ser a unor imunoglobuline (Ig) care au proprietatea de a precipita la temperaturi <37 °C (crioglobuline).*

7.3.1. Clasificare

- ***Tipul I*** (10–15%): *O Ig monoclonală izolată*, cel mai frecvent de tip IgM. Acest tip de crioglobulinemie este de obicei asimptomatic.
- ***Tipul II*** (50–60%): *Mixt*, cu complexe imune formate dintr-o *IgM monoclonală și o IgG policlonală*. Componenta monoclonală este un *factor reumatoid*.
- ***Tipul III*** (30–40%): *Mixt*, cu complexe imune formate din *două Ig policlonale*. Crioglobulinemiile mixte (CM, tipurile II și III) pot determina uneori o *vasculită sistemică a vaselor mici* (mai rar a vaselor medii), ca urmare a depozitării complexelor imune în pereții vasculari.

7.3.2. Etiologie

- *Sindroame limfoproliferative* (tip I sau II): mielom multiplu, boala Waldenström, limfoame non-Hodgkin, leucemie limfatică cronică
- *Boli infecțioase* (tip II sau III): virale (*VHC*, HIV, EBV, CMV, parvovirus B19, VHB), bacteriene (endocardita lentă, GNAPS, lepră, sifilis, Chlamydia, boala Lyme), fungice, parazitare (toxoplasmoza, boala kala-azar, malaria)

- *Boli autoimune* (tip III, uneori II): LES, sdr. Sjögren, poliartrită reumatoidă, sclerodermie, ciroză biliară primitivă, hepatită cronică autoimună, tiroidită, sarcoidoză, pemfigus, boala Behçet, fibroză pulmonară idiopatică
- *Neoplazii solide* (tip III)
- *Crioglobulinemii esențiale* (tip III)

Hepatita cronică cu VHC este una din cauzele cele mai frecvente de CM. Aproximativ 30–50% dintre pacienții cu VHC prezintă CM, de obicei de tip II, dar numai 10–15% din acestea sunt manifeste clinic.

Infecția cu VHC perturbă sistemul imun, determinând o predispoziție crescută pentru dezvoltarea unor maladii autoimune și limfoproliferative. În afară de CM, care este manifestarea extrahepatică cea mai frecventă, infecția cu VHC poate induce: GN membrano-proliferativă, sindrom Sjögren, porfirie cutanată, tiroidită, artrită reumatoidă, neuropatie periferică, insulino-rezistență și diabet zaharat tip 2, limfom non-Hodgkin cu celule B.

7.3.3. Manifestări clinice

- *Manifestări cutanate*: purpură (întâlnită în 90% din cazuri), care predomină pe membrele inferioare și se poate complica cu ulcerații și hiperpigmentare cutanată; sindrom Raynaud (30%), cu sau fără gangrene digitale;
- *Manifestări reumatice* (80%): artralgii (rareori artrită), mialgii;
- *Neuropatie periferică* (60%): senzitivă și/sau motorie, afectează în special membrele inferioare și se manifestă prin parestezii, dureri și slăbiciune musculară;
- *Afectare hepatică* (50%) – secundară infecției cu VHC: hepatită cronică, ciroză hepatică, carcinom hepatocelular;

- *Afectare renală* (20–30%) – de obicei, GN membranoproliferativă;
- *Sindrom sec* sau *sicca* (30%);
- *Sindrom de hipervâscozitate*: rar;
- *Limfom non-Hodgkin cu celule B* (5–10%).

7.3.4. Diagnostic

Depistarea, izolarea şi identificarea crioglobulinelor: După incubarea serului pacientului la 4°C timp de 7 zile, se observă apariţia unui crioprecipitat. Serul este apoi centrifugat, pentru măsurarea *criocritului*, iar în final crioglobulinele sunt purificate şi identificate prin *imunofixare*.

Criterii de diagnostic al CM:

- ***Criterii majore***:
  - *Serologic*: crioglobulinemie mixtă ± C4 scăzut
  - *Anatomo-patologic*: vasculită leucocitoclazică
  - *Clinic*: purpură
- ***Criterii minore:***
  - *Serologic*: factor reumatoid, VHC+, VHB+
  - *Anatomo-patologic*: infiltrat cu limfocite B monoclonale în ficat sau/şi în măduva osoasă
  - *Clinic*: hepatită cronică, GN membrano-proliferativă, neuropatie periferică, ulcere cutanate

Diagnosticul de CM necesită *3 criterii majore* sau *criteriul major serologic + 2 criterii minore clinice + 2 criterii minore serologice sau/şi anatomo-patologice.*

7.3.5. Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

În 50% din cazuri, CM are o *evoluţie lent progresivă*, cu insuficienţă hepatică sau/şi renală cronică.

Vârsta înaintată, *sexul masculin* şi *afectarea renală* sunt cei mai importanţi factori de prognostic negativ pentru supravieţuire. Pacienţii cu CM tip II pot dezvolta un *limfom malign*, de obicei după mai mulţi ani de la diagnostic. Alte complicaţii posibile sunt *cancerul hepatic* şi cel *tiroidian*.

7.3.6. Tratament

În cazurile cu CM asimptomatică nu se indică nici un tratament imunosupresor.

La pacienţii cu simptome uşoare/moderate (purpură, artralgii, neuropatie senzitivă) se recomandă *corticoizi în doze mici*.

La cei cu manifestări severe (nefropatie, ulceraţii cutanate, neuropatie mixtă, vasculită sistemică) este necesar să se administreze *corticoizi în doze mari ± CYC*. *Rituximabul* reprezintă o alternativă promiţătoare. *Plasmafereza* poate fi de asemenea indicată, în special în nefropatia severă.

La pacienţii cu VHC, *eradicarea virusului* este crucială. Tratamentul standard constă în *PEG-interferon (IFN)-α + ribavirină*. IFN poate determina ameliorări semnificative la 40–70% din pacienţi, dar, pe de altă parte, are o eficacitate tranzitorie şi poate induce efecte adverse precum: depresie, tiroidită, neuropatie, agravarea nefropatiei şi a ulcerelor cutanate. Ribavirina izolată se poate folosi la pacienţii cu intoleranţă la IFN.

CAPITOLUL 8

SINDROMUL HEMOLITIC ŞI UREMIC

Sindromul hemolitic şi uremic (SHU) se caracterizează prin formarea de *trombi fibrino-plachetari în vasele mici* (artere mici, arteriole, capilare) din multiple ţesuturi şi organe, în special de la nivelul rinichiului. Este una din cele mai frecvente cauze de *insuficienţă renală acută la copii*. Se manifestă prin triada clinică:

- *trombocitopenie de consum*,
- *anemie hemolitică mecanică* (microangiopatică), prin liza hematiilor în reţeaua fibrino-plachetară, cu formarea de *schizocite*, şi
- *leziuni viscerale ischemice* (predominant renale).

8.1. CLASIFICARE

8.1.1. SHU tipic (90-95% din cazuri), numit şi SHU *post-diareic* sau epidemic, este declanşat de agenţi infecţioşi precum *E. coli* (în special, serotipul *O157:H7*), *Shigella dysenteriae* (serotipul 1) sau *Salmonella typhi*, care secretă toxine capabile să lezeze endoteliul vascular. SHU tipic se întâlneşte de regulă *la sugar şi la copilul mare*. Evoluţia sa este de obicei *favorabilă*, după eradicarea infecţiei cauzale.

8.1.2. SHU atipic (5–10%) poate fi *genetic* sau *dobândit* şi poate debuta la orice vârstă. Cazurile de SHU

genetic evoluează adesea cu *recăderi*, iar aproximativ 60% progresează spre *BCR terminală*.

8.2. MANIFESTĂRI CLINICE

SHU debutează adesea cu *manifestări generale*, ca: astenie, febră, purpură, hemoragii, icter, dureri abdominale, artralgii, mialgii.

Afectarea renală este constantă şi se exprimă prin *hematurie* (de obicei microscopică), *proteinurie* (în general, moderată, 1–3 g/zi, dar uneori poate fi şi de nivel nefrotic), *insuficienţă renală acută* (adesea cu oligo-/anurie) şi *HTA severă*.

Mai rar se pot întâlni afectări: musculare (rabdomioliză), neurologice (cefalee, confuzie, hemipareze, afazie, convulsii), oculare (edem papilar, hemoragii retiniene şi vitreene, dezlipire de retină), cardiace (aritmii, insuficienţă cardiacă), pulmonare (hemoragii alveolare) şi pancreatice.

8.3. EXPLORĂRI PARACLINICE

Anemia este, de regulă, severă, asociată cu semne de *hemoliză*: reticulocitoză, creşterea bilirubinei indirecte şi a LDH, scăderea marcată a haptoglobinei, hemoglobinurie. Prezenţa în sânge a *schizocitelor* şi *testul Coombs de regulă negativ* confirmă caracterul microangiopatic al acestei anemii hemolitice.

Trombocitopenia este de asemenea severă, de obicei <60.000/mm^3 (adesea chiar < 10.000/mm^3).

Biopsia renală nu se indică sistematic, ci doar atunci când diagnosticul de SHU este incert. *Leziunile glomerulare* tipice constau în *tumefierea celulelor endoteliale* şi *lărgirea spaţiului subendotelial*, care reduc diametrul lumenului capilar. Capilarele sunt

obstruate cu *trombi*, constituiţi din plachete şi fibrină. *Leziunile arteriolare şi arteriale* sunt discontinui şi constau în *trombi fibrino-plachetari*, asociaţi cu *proliferare celulară intimală*. Ocluziile vasculare antrenează ischemia glomerulilor din aval, care poate merge până la necroză corticală.

8.4. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Se face cu

- *purpura trombocitopenică trombotică* (PTT) – unde modificările anatomopatologice sunt mai extinse, iar manifestările clinice principale sunt cele neurologice. Nivelul seric al proteazei factorului von Willebrand (ADAMTS 13) este foarte scăzut în PTT, dar normal în SHU.
- *coagularea intravasculară diseminată* (CIVD) - în SHU timpii de coagulare (timpul Quick şi timpul de cefalină activată), precum şi nivelurile serice ale fibrinogenului şi ale produşilor de degradare a fibrinei (PDF), sunt în limite normale.

8.5. TRATAMENT GENERAL

- *Controlul riguros al TA* este esenţial, urmărindu-se menţinerea unei TA sistolice <120 mm Hg. Se recomandă utilizarea, în primul rând, de IECA sau ARA II, la care se pot asocia diuretice, blocante de calciu şi/sau beta-blocante. Scăderea TA permite ameliorarea ischemiei renale şi a leziunilor endoteliale, precum şi reducerea riscului de edem pulmonar acut şi complicaţii cerebrale.
- *Tratamentul anemiei* include administrarea de folaţi,

transfuzii de sânge sau concentrat eritrocitar.

- *Transfuziile de plachete trebuie evitate* (cu excepția cazurilor cu hemoragii importante), deoarece pot agrava trombozele.

8.6. SHU TIPIC

Survine de cele mai multe ori la *copii*, dar se poate întâlni și la adulți. Debutul bolii este precedat cu câteva zile de o *diaree sangvinolentă*, de obicei afebrilă.

8.6.1. Etiopatogeneză

Cauza bolii este infecția intestinală cu anumite bacterii, mai ales *E. coli O157:H7*. În intestin, aceste bacterii eliberează *toxine* numite *shiga-like (Stx)* sau *verotoxine*, datorită analogiei lor structurale cu toxina produsă de *Shigella dysenteriae*. In circulația sangvină, toxinele se fixează pe receptori specifici de pe *celulele endoteliale* vasculare, în special de la nivel renal, apoi pătrund în interiorul acestor celule și, în final, determină moartea lor prin apoptoză, ca urmare a inhibării sintezelor proteice celulare. Celulele endoteliale lezate eliberează factorul de activare plachetară (PAF), ce inițiază formarea de *trombi* în microcirculație, iar ocluzia trombotică a capilarelor glomerulare este responsabilă de *insuficiența renală acută* consecutivă.

8.6.2. Diagnostic

Se bazează pe depistarea *prezenței în scaun a Stx* (prin testul *Vero-Cell*) și/sau în ser a *anticorpilor anti-Stx* (prin ELISA).

8.6.3. Tratament. Evoluţie

La pacienţii cu diaree acută trebuie asigurată hidratarea parenterală. În schimb, *antibioticele sunt contraindicate*, deoarece pot agrava SHU (probabil, prin liza intraintestinală a bacteriilor, cu eliberarea unor cantităţi crescute de toxine). De asemenea, trebuie să se evite administrarea de inhibitori ai motilităţii intestinale şi de opiacee, care pot agrava SHU sau/şi complicaţiile neurologice. Rolul terapiei plasmatice este îndoielnic.

SHU tipic *se remite complet* în 80–90% din cazuri. Un număr mic de pacienţi rămân cu BCR, iar circa 10% decedează sau ajung la BCR terminală.

8.7. SHU ATIPIC

8.7.1. Etiopatogeneză

SHU atipic este o afecţiune heterogenă, care poate avea cauze variate.

A) ***SHU atipic genetic***

Este asociat cu *anomalii genetice ale sistemului complement*, care induc autoactivarea permanentă a căii alterne a acestui sistem. Transmiterea poate fi autosomal recesivă (caz în care debutul bolii este de obicei în copilărie) sau autosomal dominantă (cu debut la vârsta adultă). Până în prezent, au fost descrise în SHU mutaţii ale următoarelor gene:

- *gene ale unor factori reglatori ai complementului*: CFH (factorul H), CFHR 1–5 (*complement factor H-related proteins*), CD46 (cofactorul proteic membranar MCP), CFI (factorul I), THBD (trombomodulina);
- *gene ale unor factori activatori ai complementului*: *CFB* (gena factorului B);

- *gene ale unor factori ai complementului*: C3.

Aceste anomalii genetice reprezintă o *predispoziție* pentru SHU mai degrabă decât o cauză directă a bolii. Mecanismul prin care activarea complementului pe calea alternă induce leziuni endoteliale este neclar şi, de asemenea, nu se ştie de ce aceste leziuni sunt localizate predominant (sau chiar exclusiv) la nivel renal.

B) ***SHU atipic dobândit*** poate fi declanşat de diverşi factori.

- *Infecția cu Streptococcus pneumoniae* este responsabilă de 40% din cazurile de SHU atipic. Tabloul clinic este de regulă sever, cu sindrom de detresă respiratorie, afectare neurologică, comă şi mortalitate 12%.
- *Medicamentele* care au fost cel mai frecvent incriminate în SHU includ: citostatice (mitomicina, cisplatina, bleomicina, gemcitabina), imunosupresoare (ciclosporina, tacrolimus, OKT3, interferonul), antiagregante plachetare (ticlopidina, clopidogrelul), contraceptive orale, AINS.
- *Carcinoame metastatice*, în special cancerul gastric, au fost implicate în unele cazuri de SHU.
- *SHU asociat sarcinii* poate apare ca o complicație a preeclampsiei. Unele cazuri pot evolua către o formă severă, cu insuficiență hepato-renală, *sindromul HELLP*. De obicei, SHU se remite complet după naştere sau avort terapeutic.
- *Diverse boli autoimune sistemice* (sclerodermie, LES, sindrom antifosfolipidic) se pot complica, de asemenea, cu SHU atipic.

8.7.2. Diagnostic

În prezența unui SHU atipic, investigațiile de laborator trebuie să cuprindă determinarea nivelelor serice ale C3 (de regulă, scăzut), C4, CFH, anticorpi

anti-CFH, CFI şi CFB şi expresia CD46 pe suprafaţa leucocitelor mononucleare. În cazul depistării unui deficit al unuia sau al mai multora dintre aceşti factori, este necesară analiza mutaţiilor genei sau a genelor implicate.

SHU este considerat *idiopatic* atunci când nici un factor declanşator, genetic sau din mediu, nu poate fi identificat.

8.7.3. Evoluţie. Tratament

Tratamentul SHU atipic se bazează pe *terapia de substituţie plasmatică*. Aceasta permite corectarea deficitului de factori ai complementului şi constă fie în *transfuzii de plasmă*, fie în *schimburi plasmatice*. În cazul plasmaferezei, se recomandă iniţial 5 şedinţe zilnice, 40 ml/kg per şedinţă, apoi 5 şedinţe/ săptămână, 2 săptămâni, apoi 3 şedinţe/săptămână, următoarele 2 săptămâni. În cazul transfuziilor de plasmă, se administrează iniţial 30–40 ml plasmă/kg, apoi câte 10–20 ml/kg/zi. Plasmaterapia se continuă până la normalizarea nr. trombocite şi a LDH. Transfuziile de plasmă sunt folosite şi pentru prevenirea recurenţei SHU. Plasmaterapia este *contraindicată* la pacienţii cu SHU indus de *S. pneumoniae*, deoarece poate provoca agravarea bolii.

SHU genetic poate *evolua către BCR terminală* în 50–60% din cazuri. De aceea este necesară *monitorizarea pe termen lung* a pacienţilor, ceea ce presupune determinarea Hb, Tr, LDH, haptoglobinei, creatininei, C3 şi C4 la intervale lunare în primul an după un episod de SHU şi la 3–6 luni în anii următori.

Transplantul renal nu este recomandabil la pacienţii cu SHU genetic, din cauza riscului mare de recidivă (30–100% din cazuri). Recidivele survin precoce şi nu au nici un tratament eficace, determinând invariabil pierderea grefonului renal.

CAPITOLUL 9

PARAPROTEINEMIILE

Paraproteinemiile (*gamapatiile monoclonale*) se definesc prin prezența în plasmă a unei *imunoglobuline (Ig) monoclonale* în cantitate foarte mare, ca expresie a unei *proliferări limfoide B monoclonale.*

Ig monoclonală poate fi depistată în serul sau/și în urina pacienților prin *electroforeza proteinelor* (EP). EP serice arată o *bandă monoclonală*, foarte îngustă („vârf" monoclonal), de obicei în regiunea γ-globulinelor. Imunoelectroforeza și/sau imunofixarea sunt mai sensibile și permit în plus tiparea Ig monoclonale (IgG, IgA etc), numite și *component M* sau *paraproteină*. EP urinare relevă de asemenea o bandă monoclonală, iar imunoelectroforeza sau imunofixarea evidențiază *lanțuri ușoare monoclonale* (κ sau λ) – proteinuria *Bence-Jones*.

Paraproteinemiile pot fi:

- ***Benigne*** (70%):
  - *reactive* – întâlnite în: stări imunodeficitare (SIDA), hepatite virale, boli autoimune (poliartrită reumatoidă, LES) etc;
  - *cu semnificație incertă* („MGUS") – caracterizate prin: component M în cantitate mică, plasmocite medulare <10%, absența leziunilor litice osoase, a anemiei, a trombocitopeniei și a afectării renale, dar cu

risc de transformare malignă (mielomatoasă);

- ***Maligne*** (30%): mielomul multiplu, boala Waldenström, leucemia limfoidă cronică, limfoame maligne cu celule B.

9.1. MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu (MM) este o proliferare malignă monoclonală de plasmocite în măduva osoasă, care secretă o Ig monoclonală. Etiologia bolii este necunoscută.

9.1.1. Patogeneză

- Este redata in figura

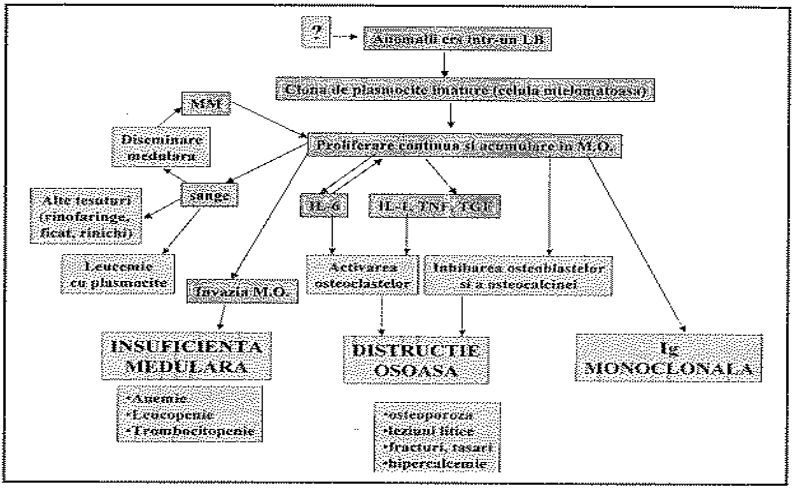


Figura 1. Patogeneza mielomului multiplu.

9.1.2. Manifestări clinice

- *Manifestări osoase*: dureri, fracturi patologice;
- *Manifestări renale* (vezi 12.2);
- *Manifestări neurologice*: compresie medulară, neuropatie periferică prin amiloidoză, sindrom de hipervâscozitate;
- *Manifestări hemoragice* – secundare trombocitopeniei;
- *Amiloidoză* de tip AL – cu localizare în special cardiacă, nervoasă, articulară, cutanată şi renală;
- *Complicaţii infecţioase* – secundare deficitului de anticorpi şi leucopeniei;
- *Sindrom de hipervâscozitate* – rar întâlnit în MM; se manifestă prin: sângerări, tulburări vizuale şi neurologice;
- *Semne de hipercalcemie*: astenie, sete, greaţă.

9.1.3. Explorări paraclinice

- *Hematologice*: În sângele periferic apar trombocitopenie, anemie şi leucopenie. Mielograma evidenţiază plasmocite >10%.
- *Biochimice*: Proteinele serice totale sunt crescute (>80 g/l), iar EP relevă vârful monoclonal. Imunoelectroforeza sau imunofixarea identifică paraproteina, care este cel mai frecvent IgG (50–60%), IgA (20–25%) sau lanţ uşor izolat (10%); prezenţa IgM este caracteristică bolii Waldenström.
- *Urinare*: proteinurie Bence-Jones, albuminurie variabilă până la sindrom nefrotic, excepţional sindrom Fanconi (vezi 12.2).
- *Explorarea afectării osoase* relevă: hipercalcemie, hipercalciurie, creşterea fosfatazei alcaline, anomalii radiologice – osteoporoză difuză, leziuni litice (lacune), tasări vertebrale, fracturi.

9.1.4. Diagnostic

Diagnosticul MM necesită:

- *Detectarea şi evaluarea paraproteinei*;
- *Evaluarea plasmocitelor medulare* prin aspirat sau biopsie medulo-osoasă;
- *Evaluarea leziunilor litice osoase* prin radiografii scheletice, eventual RMN;
- *Evaluare biologică*: Hb, hemoleucograma completă, creatininemia, calcemia.

9.1.5. Clasificare

- ***Stadiul I***: MM cu masă tumorală redusă – necesită *toate* criteriile următoare:
  - Hb >10 g/dl,
  - calcemie <12 mg/dl (3 mmol/l),
  - absenţa leziunilor osoase şi a tumorilor plasmocitare,
  - paraproteine în cantitate mică: IgG <50 g/l, IgA <30 g/l, proteinurie Bence-Jones <4 g/24 h.
- ***Stadiul II***: MM cu masă tumorală intermediară – implică absenţa a cel puţin unuia dintre criteriile stadiului I şi absenţa criteriilor stadiului III.
- ***Stadiul III***: MM cu masă tumorală mare – necesită *cel puţin unul* dintre criteriile următoare:
  - Hb <8,5 g/dl,
  - calcemie >12 mg/dl (3 mmol/l),
  - leziuni litice osoase multiple,
  - paraproteine în cantitate mare: IgG >70 g/l, IgA >50 g/l, proteinurie Bence-Jones >12 g/24 h.

Subclasificare:

- ***A****: creatinina serică <2 mg/dl*
- ***B****: creatinina serică ≥2 mg/dl*

9.1.6. Tratament

9.1.6.1. Chimioterapia în doze mari asociată cu grefă

de celule-stem medulare

Este tratamentul de elecție *pentru pacienții relativ tineri* (<65 ani).

Chimioterapia constă în *melfalan I.V.* (140–200 mg/m^2) sau regimuri ce includ *dexametazonă* (TD, BD sau VAD – vezi 12.1.6.3.). Grefa de celule-stem are rolul de a combate aplazia medulară post-chimioterapie. *Autografa* este metoda cea mai utilizată, constând într-o infuzie I.V. de celule-stem autologe, recoltate în prealabil din măduva osoasă sau din sângele periferic al pacientului. *Alografa* reprezintă un transplant de măduvă de la un donator sănătos, compatibil HLA.

Acest tratament se asociază cu o rată de remisiune a MM de până la 85%. Durata medie de supraviețuire a pacienților este de 7 ani dacă se obține remisiune completă și de 4 ani în caz de remisiune parțială, față de numai 2 ani în absența remisiunii.

9.1.6.2. Chimioterapia convențională

Regimul *melfalan/prednison (M/P)* este preferat *la pacienții vârstnici*, la care chimioterapia în doze mari este contraindicată. Posologia este următoarea: melfalan 0,2 mg/kg/zi + prednison 2 mg/kg/zi P.O., 4 zile, odată pe lună, 12 luni. Un răspuns la tratament se obține la 60% dintre pacienți, dar remisiune completă la numai 3%. Durata medie de supraviețuire a pacienților este de 2,5 ani.

Regimurile polichimioterapice pot induce rate mai mari de remisiune decât *M/P*, dar nu prelungesc durata remisiunii și a supraviețuirii pacienților. În plus, aceste regimuri au o toxicitate ridicată.

9.1.6.3. Tratamentul recăderilor

Thalidomida (T) este un agent imunosupresor, care inhibă producția TNFα și a altor citokine. Doza de atac este de 100–200 mg/zi. Este indicată în

tratamentul recăderilor MM, de obicei în asociere cu *D (TD)* şi cu *C (TDC)*. Determină frecvent efecte adverse precum: sedare, constipaţie, neuropatie periferică şi accidente tromboembolice.

Bortezomibul (*B*) este un citostatic indicat în special în tratamentul recăderilor MM şi la pacienţii cu afectare renală, singur sau în asociere cu *D*, *T*, *M* sau *A*. Pare a avea o bună eficienţă şi în tratamentul iniţial al MM. Ca efecte adverse, poate provoca citopenii sangvine, diaree, diselectrolitemii şi polineuropatie.

9.1.6.4. Terapii adjuvante

Interferonul-alfa se poate utiliza: a) după terapia de inducţie, la pacienţii responsivi; b) în faza de inducţie, împreună cu chimioterapia standard; c) în monoterapie, ca tratament de inducţie la pacienţii cu MM stadiul I; d) ca terapie de consolidare post-transplant de celule-stem.

Bisfosfonaţii sunt inhibitori potenţi ai resorbţiei osoase. Se indică pentru tratamentul şi prevenirea leziunilor osoase şi a hipercalcemiei. Reduc complicaţiile (fracturi, compresie medulară) şi ameliorează durerile osoase, dar, pe de altă parte, prezintă risc de osteonecroză şi nefrotoxicitate.

Eritropoietina este utilizată pentru tratamentul anemiei.

Plasmafereza este indicată în cazurile cu hipervâscozitate sangvină.

9.1.6.5. Evaluarea răspunsului la tratament

Se face pe baza EP serice şi urinare. La pacienţii la care nu se mai detectează paraproteină, diagnosticul *remisiunii complete* necesită examenul măduvei osoase (<5% plasmocite) şi imunofixare. *Remisiunea parţială* se defineşte ca reducerea paraproteinemiei cu >50% şi a proteinuriei Bence-Jones cu >90%.

9.2. AFECTAREA RENALĂ ÎN MIELOMUL MULTIPLU

Afectarea renală se întâlneşte la 50% dintre pacienţii cu MM şi se datorează în principal *depozitării intrarenale a paraproteinelor*. Depozitele pot avea diferite forme (fig. 2), determinând o mare varietate de leziuni histologice (tabelul 1) şi de manifestări clinice (tabelul 2).

La afectarea renală pot contribui şi alţi factori, precum: deshidratarea, sindromul de liză tumorală, hipercalcemia, toxicitatea unor medicamente, pielonefrite, sepsis. Uneori, pentru diagnosticul diferenţial al etiologiei afectării renale (Ig-dependentă *vs*. Ig-independentă) este necesară biopsia renală.

9.2.1.Tubulopatia mielomatoasă

Tubulopatia mielomatoasă (TM), numită şi *nefropatie mielomatoasă* sau *nefropatie cu cilindri de lanţuri uşoare*, este *cea mai importantă şi frecventă* formă de afectare renală în MM. Se întâlneşte la aproape 50% dintre pacienţii cu MM şi la 70–90% dintre cei cu MM şi insuficienţă renală.

Patogeneza TM este ilustrată în fig. 3. Lanţurile uşoare de Ig, având o masă moleculară mică (22 kD), sunt filtrate glomerular liber, după care ajung în lumenul tubului proximal, unde sunt endocitate şi catabolizate de celulele tubulare. Capacitatea tubului proximal de a absorbi şi liza lanţurile uşoare este însă depăşită de debitul mare al acestora şi de structura lor anormală, care le face rezistente la proteoliză. Ca urmare, o cantitate mare de lanţuri uşoare ajunge la nivelul tubilor distali, unde se agregă cu proteina Tamm-Horsfall, pentru a forma *cilindri mielomatoşi*. (Proteina T-H, sintetizată de celulele ramurii ascendente a

ansei Henle, reprezintă proteina principală a urinii normale şi componenta fundamentală a tuturor cilindrilor urinari). Aceşti cilindri *obstruează tubii distali şi colectori*, provocând *insuficienţă renală*. Paraproteinele induc în plus *leziuni tubulare directe*, precum şi *leziuni interstiţiale*, secundare pătrunderii lor în interstiţiu prin ruptura MB tubulare, unde determină o reacţie inflamatorie. În timp, aceste leziuni vor progresa la *atrofie tubulară* şi *fibroză interstiţială*, cu *insuficienţă renală cronică* ireversibilă.

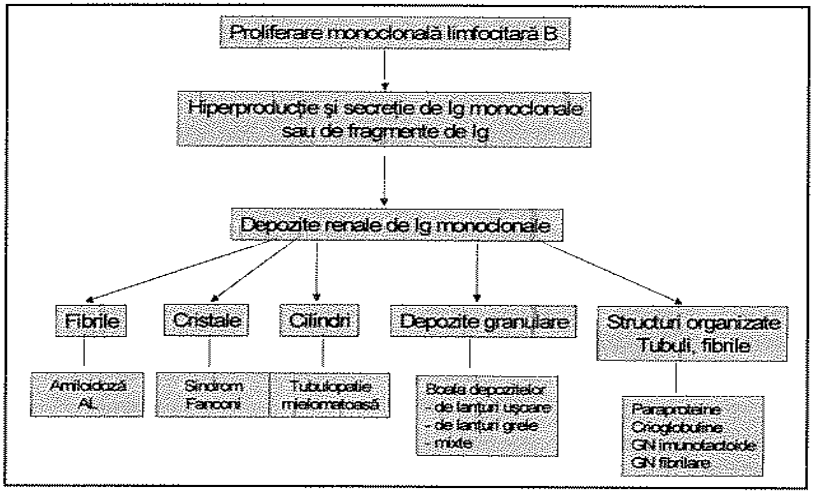


Figura 2. Forme de afectare renală în mielomul multiplu.

TM poate fi favorizată sau agravată de numeroşi factori:

- *Deshidratare.*
- *Hipercalcemia* poate induce deshidratare, nefrocalcinoză şi creşterea toxicităţii tubulare a lanţurilor uşoare şi a agregabilităţii acestora cu proteina Tamm-Horsfall.

- *Proprietăţile fizico-chimice ale urinii* – pH-ul acid, osmolaritatea şi concentraţia ureică crescute – favorizează precipitarea cilindrilor.
- *Produşii de contrast iodaţi*
- *Medicamentele nefrotoxice* (AINS, aminoglicozide etc) şi *infecţiile urinare* pot agrava leziunile tubulo-interstiţiale.

Tabelul 1. Leziuni renale în bolile limfoproliferative.

LEZIUNI RENALE	Mielom multiplu	Boala Waldenstrom
TUBULARE		
Tubulopatia mielomatoasa	+++	-
Leziuni tubulare proximale	+	-
Sdr. Fanconi	+	-
GLOMERULARE		
Amiloidoza AL (sau AH)	++	+
Boala depozitelor de lanturi de Ig monoclonale	++	+
Glomerulopatii cu depozite organizate (fibrilare si imunotactoide)	-	-
Crioglobulinemii de tip I si II	+	++
Depozite intracapilare de IgM	-	+
Altele (GNEC, GNLM)	+	+
INTERSTITIALE		
Infiltrate de celule tumorale	+ (exceptional)	++
Nefrocalcinoza	+	-
Pielonefrite	+	-

Tabelul 2. Forme de manifestare clinică a afectării renale în mielomul multiplu.

Forma de prezentare	Cauze
Insuficienţă renală acută (5–10%)	Deshidratare Hipercalcemie TM GN extracapilară
Insuficienţă renală cronică (45–75%)	TM ireversibilă Amiloidoză AL Infiltraţie plasmocitară (rară)
Proteinurie şi sindrom nefrotic	Amiloidoză AL

(50–80%)	Boala depozitelor de Ig monoclonale Crioglobulinemie
Sindrom Fanconi (1%)	TM proximală
Leziuni secundare	Pielonefrită Nefrocalcinoză Nefropatie hiperuricemică

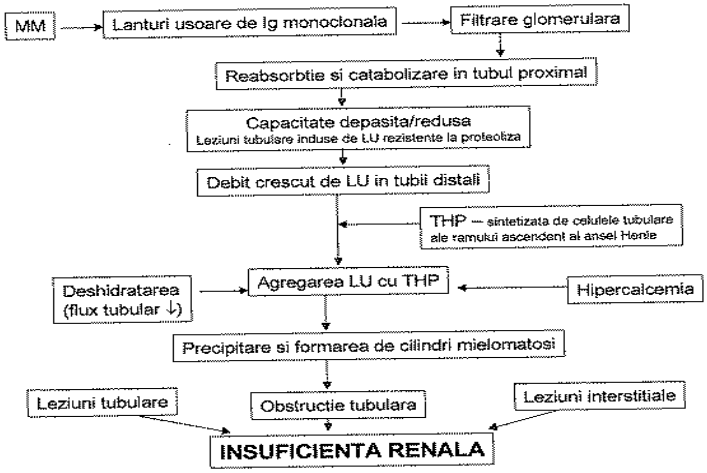


Figura 3. Patogeneza tubulopatiei mielomatoase.

Anatomo-patologic, cilindrii mielomatoşi predomină în tubii distali şi colectori şi apar înconjuraţi de o reacţie inflamatorie cu celule gigante. IF identifică lanţuri uşoare κ sau λ. Tubii prezintă leziuni degenerative şi atrofice, iar în interstiţiu se observă infiltrat inflamator şi fibroză.

Prognosticul pacienţilor cu TM este *rezervat*. *Insuficienţa renală* apare în 40% din cazuri şi este ireversibilă în jumătate din acestea. Recuperarea este posibilă în special la cei cu insuficienţă renală moderată, asociată cu factori reversibili (deshidratare,

hipercalcemie etc) şi care prezintă o proteinurie Bence-Jones puţin abundentă. Supravieţuirea medie a pacienţilor cu MM şi insuficienţă renală este 1,5 ani (faţă de 2,5–3,5 ani la cei cu funcţie renală normală); dacă insuficienţa renală este cronică, supravieţuirea se reduce la numai 5 luni.

Tratamentul TM are ca obiective:

1. reducerea precipitării urinare a lanţurilor uşoare de Ig;
2. scăderea producţiei de Ig monoclonale;
3. tratamentul de supleere a funcţiei renale (dializa).

Reducerea precipitării urinare a lanţurilor uşoare se realizează prin:

- *Hidratarea* pacientului (urmărind obţinerea unei diureze >3 litri/24 h);
- *Alcalinizarea urinii* (vizând un pH urinar ≥7) – creşte solubilitatea proteinei Tamm-Horsfall şi diminuează agregarea acesteia cu lanţurile uşoare de Ig;
- *Tratarea hipercalcemiei*, cu bisfosfonaţi (în doze adaptate funcţiei renale);
- *Oprirea medicamentelor nefrotoxice* şi *tratarea infecţiilor urinare*.

Chimioterapia în doze mari asociată cu grefă de celule-stem este terapia de elecţie la pacienţii cu nefropatie mielomatoasă <65 ani. Doza de melfalan trebuie redusă cu 25–50% dacă RFG <30 ml/min. Rata remisiunii complete la pacienţii cu insuficienţă renală este comparabilă cu cea a pacienţilor cu funcţie renală normală, iar rata de supravieţuire la 5 ani poate ajunge la 35%. De asemenea, se poate obţine ameliorarea funcţiei renale, astfel încât aproape 25% dintre pacienţii dializaţi nu vor mai necesita terapia de supleere renală.

Chimioterapia convenţională M/P are un efect

antitumoral lent. Regimul *VAD* poate induce mai frecvent şi mai rapid remisiunea şi are avantajul metabolizării hepatice a medicamentelor; în schimb, are o toxicitate ridicată, iar durata menţinerii remisiunii şi a supravieţuirii sunt echivalente cu cele obţinute cu *M/P*.

Dimpotrivă, *bortezomibul* are un efect rapid, nu necesită adaptarea dozelor, este bine tolerat şi poate ameliora semnificativ funcţia renală. Din aceste motive, *B* a devenit în ultimii ani *chimioterapia de elecţie la pacienţii cu MM şi insuficienţă renală*. Se administrează 1–1,3 mg/m^2/zi în zilele 1, 4, 8 şi 11, repetat lunar (5 cicluri, în medie), în asociere cu *D*, *T*, *M* sau *A*.

Plasmafereza a fost utilizată cu scopul de a reduce rapid nivelul paraproteinelor şi de a creşte astfel şansa recuperării funcţiei renale. S-a demonstrat însă că plasmafereza nu influenţează prognosticul renal şi vital, astfel încât nu mai este recomandată actualmente.

Dializa (HD sau DP) este indicată tuturor pacienţilor cu MM şi insuficienţă renală acută severă sau cronică terminală, cu excepţia cazurilor refractare la chimioterapie. Durata medie de supravieţuire în dializă a pacienţilor cu MM variază între 4 şi 28 luni. Complicaţii precum infecţiile, accidentele cardiovasculare şi anemia sunt frecvente la aceşti pacienţi.

9.2.2. Boala depozitelor de Ig monoclonale (BDIM)

BDIM survine la 5–25% dintre pacienţii cu MM, iar MM, la rândul său, se află la originea majorităţii cazurilor de BDIM (65%). Rareori, boala poate fi secundară altor sindroame limfoproliferative maligne (Waldenström, limfoame) sau unor gamapatii monoclonale benigne, ori poate fi aparent primitivă.

Există trei forme de BDIM, similare din punct de

vedere clinic şi histologic: *boala depozitelor de lanţuri uşoare* (70%), *boala depozitelor de lanţuri grele* (20%) şi *boala depozitelor de lanţuri uşoare şi grele* (10%).

Afectarea renală se caracterizează histologic prin:

- *leziuni tubulare* – întâlnite constant, sub forma unor depozite „în bandă", eozinofile, PAS pozitive, situate pe versantul extern al MB tubulare;
- *leziuni glomerulare – glomerulosclerozа nodulară* este cea mai caracteristică, dar inconstantă; este asemănătoare GS diabetice;
- *leziuni vasculare* – cu depozite localizate în pereţii arterelor, arteriolelor şi capilarelor peritubulare.

IF şi ME sunt indispensabile pentru diagnostic. În IF, depozitele sunt constituite din lanţuri uşoare de Ig monoclonale (*de tip* κ în 80% din cazuri), iar în ME depozitele apar dense, granulare.

Clinic, boala se manifestă prin proteinurie variabilă (frecvent sindrom nefrotic), adesea hematurie şi HTA. Insuficienţa renală este întâlnită la aproape toţi pacienţii, precoce şi cu evoluţie rapidă. *Manifestările extrarenale* sunt în special *hepatice* (hepatomegalie, alterarea testelor funcţionale hepatice) şi *cardiace* (cardiomegalie, insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm şi de conducere). Mai pot fi afectate: sistemul nervos central sau periferic, ganglionii limfatici, tubul digestiv, pancreasul, tiroida, suprarenalele.

Asemănările şi deosebirile dintre BDIM şi amiloidoza AL sunt redate în tabelul 3.

Supravieţuirea pacienţilor cu BDIM este foarte variabilă, de la o lună la 10 ani. Supravieţuirea medie la 5 ani este de 70%.

Tratamentul în cazurile asociate MM constă în chimioterapia specifică mielomului. În absenţa malignităţii, chimioterapia este indicată în cazurile cu insuficienţă renală sau manifestări extrarenale severe.

Tabelul 3. Diagnostic diferenţial BDIM – amiloidoza.

	BDIM	Amiloidoza AL
Prezentare	Afectare predominant renală sau afectare multivisceralã	
Afecţiuni subiacente	Proliferări limfoplasmocitare maligne, în special MM; uneori proliferări benigne; posibil, forme „primitive"	
Ultrastructura depozitelor	Granulare, neorganizate	Fibrilare, structură beta-plisată
Proprietăţi tinctoriale	Roşu Congo –	Roşu Congo +
IF	Predominant κ	Predominant λ

9.2.3. Alte forme de afectare renală în MM

- *Amiloidoza AL* (vezi 12.3.4.)
- *Sindromul Fanconi* este expresia unei *disfuncţii tubulare proximale* şi constă în triada: glucozurie normoglicemică, aminoacidurie totală şi hiperfosfaturie cu hipofosfatemie (ce se poate complica cu osteomalacie). Mai rar, se pot asocia acidoză tubulară de tip II, hipouricemie, hipokaliemie şi hipocalcemie.
- *GN fibrilare şi imunotactoide* se caracterizează prin depozite fibrilare şi, respectiv, microtubulare de paraproteine în mezangiu şi în pereţii capilarelor glomerulare. Spre deosebire de amiloid, fibrilele sunt de dimensiuni mai mari, nu au structură beta-plisată şi nu se colorează cu roşu Congo. Se manifestă prin proteinurie, hematurie şi insuficienţă renală.
- *Crioglobulinemia* asociată maladiilor limfoproliferative poate fi de tip I sau de tip II (vezi capitolul 9.6.). Afectarea renală este, din punct de vedere histologic, o GN membrano-proliferativă sau o GN endocapilară difuză. Clinic, se manifestă prin proteinurie variabilă,

HTA, hematurie şi insuficienţă renală.

9.3. AMILOIDOZA

Amiloidozele sistemice sunt un grup de afecţiuni caracterizate prin depozitarea extracelulară a unui material proteic (*amiloidul*) în multiple ţesuturi şi organe.

Amiloidul este constituit din polimeri ai unor proteine plasmatice (*precursori* solubili) cu greutate moleculară de 5–25 kD, polimeri care au proprietatea de a forma *structuri fibrilare* insolubile. Au fost identificate până în prezent cel puţin 15 tipuri de precursori amiloizi. Cele mai frecvente forme sunt *amiloidoza AL* şi *amiloidoza AA*, care constituie împreună peste 95% din cazuri.

9.3.1. Anatomie patologică

În MO, depozitele de amiloid sunt eozinofile, omogene, acelulare, cu aspect amorf. Amiloidul are o afinitate tinctorială specifică pentru *roşu Congo*; această colorație îi conferă o culoare roz în MO uzuală şi un *dicroism galben-verde* la examinarea cu lumină polarizată. În ME se evidenţiază fibrilele de amiloid, cu dimensiuni de 8–12 nm, structură *beta-plisată* antiparalelă şi dispoziţie dezordonată (comparate cu o „grămadă de ace împrăştiate pe podea").

9.3.2. Manifestări clinice

Amiloidoza renală se întâlneşte de obicei la persoane vârstnice (în medie, 70 ani). Afectarea este predominant *glomerulară* şi se manifestă frecvent printr-un *sindrom nefrotic*, fără hematurie. Evoluează de regulă către *BCR terminală* în 5–10 ani de la

diagnostic. După inițierea dializei, durata medie de supraviețuire a pacienților este extrem de redusă (70% decedează în mai puțin de 1 an), din cauza complicațiilor extrarenale, mai ales cardiace, ale bolii.

Manifestările extrarenale sunt multiple, adesea asimptomatice.

- *Afectare cardiacă*: cardiomiopatie restrictivă, insuficiență cardiacă, tulburări de ritm și de conducere;
- *Afectare digestivă*: macroglosie, hemoragii digestive, hepato-splenomegalie;
- *Afectarea sistemului nervos periferic*: neuropatie senzitivo-motorie, sindrom de canal carpian;
- *Afectarea sistemului nervos autonom*: hipotensiune arterială ortostatică, impotență, gastroparează, tulburări de tranzit intestinal;
- *Afectare endocrină*: insuficiență corticosuprarenală, hipotiroidie;
- *Afectare cutanată*: papule, noduli, echimoze periorbitare, alopecie;

9.3.3. Diagnostic

Diagnosticul amiloidozei se bazează pe *examenul histologic*. Biopsiile viscerale (renală, hepatică) prezintă risc hemoragic crescut. Cele mai accesibile și mai puțin riscante sunt biopsiile rectale, salivare, gingivale sau cutanate și aspirația cu ac fin a grăsimii subcutanate abdominale. MO evidențiază amiloidul, cu caracterele tinctoriale descrise mai sus. Precizarea tipului de precursor se face prin IF sau imunohistochimie. ME relevă fibrilele caracteristice.

La nivel renal, depozitele amiloide apar inițial în mezangiu, apoi de o parte și de alta a MBG, sub forma unor *noduli* specifici. Amiloidul se poate depune, de asemenea, în pereții vaselor, în membranele bazale

tubulare şi în interstiţiu.

9.3.4. Amiloidoza AL

Amiloidoza AL (amiloidoza cu *lanţuri uşoare de Ig*) se întâlneşte de obicei la persoane >50 ani. Este cea mai frecventă formă de amiloidoză în ţările occidentale. Poate fi primitivă (în marea majoritate a cazurilor) sau asociată MM (10–15%).

Patogeneza amiloidozei AL primitive implică o *proliferare patologică a unei clone de plasmocite* medulare, care secretă o Ig monoclonală. Anumite fragmente din regiunea variabilă a lanţurilor uşoare ale acestei Ig constituie precursorii amiloidului AL.

Organele cele mai afectate sunt *cordul* şi *rinichiul*, dar aproape orice alt organ poate fi implicat. La nivel renal, alături de afectarea glomerulară, manifestată adesea prin sindrom nefrotic, afectarea vasculară şi tubulară sunt frecvente. Lanţurile uşoare de Ig depozitate în rinichi sunt cel mai adesea (75%) de tip λ.

Diagnosticul de amiloidoză AL necesită (1) evidenţierea prezenţei amiloidului printr-un *examen histologic* şi (2) demonstrarea proliferării plasmocitare, ce presupune, la rândul său, *detectarea lanţurilor uşoare de Ig monoclonală în ser sau/şi în urină*. Fiind însă prezentă în cantitate mică în comparaţie cu cea din MM, paraproteina din amiloidoză este rareori evidenţiată prin EP serice sau urinare. Singurele metode de diagnostic suficient de sensibile sunt *imunofixarea* şi testul de depistare imunonefelometrică a lanţurilor uşoare libere (*FLC*). În combinaţie, imunofixarea şi FLC pot depista paraproteinemia în 99% din cazuri. În situaţiile rare în care paraproteina nu poate fi detectată, se indică *biopsia de măduvă osoasă*, care relevă o *proliferare clonală moderată de plasmocite* atipice (<5–10%).

Evoluția bolii este nefastă; jumătate dintre bolnavi decedează în primul an de la diagnostic, majoritatea ca urmare a *insuficienței cardiace*. Alte complicații severe sunt *insuficiența renală* și *infecțiile*. Uneori, cazurile care supraviețuiesc un timp mai îndelungat (fără afectare cardiacă) dezvoltă un *mielom multiplu*.

Tratamentul amiloidozei AL este similar cu cel al MM.

Terapia de elecție actuală constă în administrarea de *melfalan în doze mieloablative* (140–200 mg/m^2), urmată de *transplant autolog de celule-stem* (MDM/TACS). Rezultatele sunt superioare regimului M/P, cu obținerea remisiunii hematologice complete (dispariția lanțurilor ușoare monoclonale) și a proteinuriei la o mare parte dintre pacienți. Pe de altă parte, rata mortalității imputabile toxicității acestui tratament este mai mare la pacienții cu amiloidoză AL (care au afectări organice multiple) decât la cei cu MM.

O alternativă din ce în ce mai mult utilizată, cu rezultate bune, constă în *melfalan P.O.* (0,22 mg/kg/zi) în asociere cu *dexametazonă* (40 mg/zi), în cicluri lunare de câte 4 zile (Mel/Dex). Acest tratament are avantajul că nu necesită colectarea de celule-stem și nu induce citopenii severe. Pe de altă parte, corticoterapia prelungită în doze mari poate avea numeroase efecte adverse, iar beneficiile pe termen lung sunt neclare. Regimul Mel/Dex poate fi recomandat pacienților care nu întrunesc criteriile de eligibilitate pentru MDM/TACS. La astfel de pacienți pot fi luate în considerare și alte regimuri chimioterapice specifice MM, precum cele bazate pe *thalidomidă*, *lenalidomidă* sau *bortezomib*.

9.3.5. Amiloidoza AA

Numită și „amiloidoză secundară", amiloidoza AA este asociată cu diverse boli inflamatorii, infecțioase

sau neoplazice cronice (tabelul 4). Cauzele principale sunt variabile geografic; astfel, poliartrita reumatoidă este pe primul loc în statele occidentale (97% din cazuri în Japonia), în timp ce în Turcia predomină febra mediteraneană familială (94%), iar în India, tuberculoza (72%).

Precursorii amiloidului AA sunt izoformele SAA1 şi SAA2 ale SAP (*serum amyloid pentagonal*), o alfa-globulină serică sintetizată de către ficat sub acţiunea unor citokine proinflamatorii. Factorii ce favorizează geneza amiloidului nu sunt bine cunoscuţi.

Din punct de vedere clinic, *manifestările renale* sunt pe primul plan. Afectarea hepatică, splenică şi cardiacă sunt mai rare, adesea latente, iar macroglosia lipseşte. Amiloidoza renală, odată instalată, evoluează destul de rapid spre BCR terminală. Supravieţuirea pacienţilor în dializă este redusă, din cauza malnutriţiei, a afectării cardiace şi digestive şi a hipotensiunii arteriale, ce favorizează trombozele repetate ale accesului vascular.

Tratamentul cauzei permite ameliorarea sau stabilizarea unor manifestări clinice, dar cu totul excepţional duce la dispariţia depozitelor amiloide. Tentativele de tratament cu colchicină nu au dat rezultate semnificative. *Eprodisatul* este un agent terapeutic mai nou, capabil să inhibe interacţiunile dintre fibrilele de amiloid AA şi glucozaminoglicani, interacţiuni ce joacă un rol important în formarea fibrilelor şi în stabilitatea lor tisulară. S-a demonstrat că eprodisatul poate diminua rata deteriorării funcţiei renale, dar nu influenţează proteinuria.

Tabelul 4. Afecţiuni ce se pot complica cu amiloidoză AA.

1. Boli inflamatorii cronice:
Poliartrita reumatoidă, mai ales forma juvenilă

Spondilita ankilozantă
Artrita psoriazică
Altele: boala Behçet, sindromul Reiter, boala Crohn, rectocolita hemoragică, febra mediteraneană familială

2. Boli infecţioase cronice:
Bronşiectazii
Tuberculoză
Lepră
Osteomielită
Mucoviscidoză

3. Neoplazii
Cancere viscerale (mai ales, renal)
Boala Hodgkin

CAPITOLUL 10

AFECTAREA RENALĂ ÎN BOLILE HEPATICE

10.1. INTRODUCERE

Rinichiul este recunoscut ca o țintă extrahepatică a infecțiilor cu virusurile hepatitice B și C. 1-2 % dintre pacienții cu infecție cronică VHB sau VHC au afectare renală. Atât VHB cât și VHC nu sunt virusuri citopatice, și deci nu au capacitate directă de a crea leziuni renale. Afectarea renală în infecția VHB sau VHC se realizează prin mecanisme imunologice în care fragmentele virale reprezintă antigenul fixat la nivelul structurilor renale, iar leziunile propriu-zise sunt determinate de anticorpi, complement seric sau diverse citokine; astfel, crioglobulinele și complementul seric generează leziuni de tip membrano-proliferativ în glomerulopatia VHC crioglobulinemică, și anticorpi anti-VHB în glomerulopatia membranoasă din infecția VHB.

În cursul infecției VHB sau VHC se produc leziuni renale uneori la nivelul glomerulilor, alteori la nivelul tubilor, ca urmare a disfuncționalităților create la nivelul ficatului, sau ca o consecință a tratamentului antiviral cu interferon sau analogi de nucleozide/ nucleotide.

10.2. BOLILE RENALE ASOCIATE INFECŢIEI CU VIRUSUL HEPATITEI B

Criteriile clinice care sugerează implicarea VHB sunt: copil din zone endemice sau orice pacient cu niveluri serice anormale ale enzimelor hepatice şi teste serologice pozitive pentru AgHBs şi AgHBe.

Tabelul 1: Tipuri de afectare renală asociată infecţiei VHB sau secundară terapiei antivirale.

Afectare renală asociată infecţiei VHB	Afectare renală secundară terapiei antivirale
Nefropatii cu depozite imune • Glomerulonefrita membranoasă • Glomerulonefrita membranoproliferativă tip 1 +/- depozite de crioglobuline • Poliarterită nodoasă cu afectare renală secundară • Nefropatie cu depozite IgA • Glomeruloscleroza focală şi segmentală • Glomerulonefrita postinfecţioasă • Glomerulonefrita fibrilară • Glomerulopatia imunotactoidă ***Nefropatii non-imune*** • Nefrita tubulointerstiţială • Nefropatie cu cilindri	• Sindrom Fanconi sau disfuncţie tubulară proximală incompletă • Injurie renală acută • Nefropatie tubulo-interstiţială acută • Nefropatie tubulo-interstiţială cronică

10.2.1. Nefropatia membranoasă

Nefropatia membranoasă este cea mai frecventă formă de glomerulonefrită asociată infecției VHB. Incidența variază între 5-10%.

- ***Patogenie:*** Depunerea de AgHBe și Ac antiHBe la nivel subepitelial este responsabilă pentru formarea depozitelor imune patogenice de la acest nivel. În acest tip de afectare glomerulară, s-a demonstrat că gradul proteinuriei se corelează cu nivelul viremiei VHB.
- ***Tablou clinic:*** Sindrom nefrotic; rar, proteinurie de rang non-nefrotic, hematurie microscopică sau hipertensiune arterială (HTA).
- ***Evoluție:*** În cazul copiilor și adolescenților, de cele mai multe ori, nefropatia membranoasă asociată infecției VHB se remite spontan, de obicei odată cu seroconversia AgHBe la Ac antiHBe. Remisiunea este mult mai rar întâlnită la pacienții adulți, în sub 10% din cazuri.
- ***Tratament:*** Obiectivul principal al tratamentului ar trebui să fie eradicarea infecției VHB.

Tratamentul antiviral standard al infecției VHB constă în **interferon alfa** sau **analogi nucleoz(t)idici**. Cea mai mare experiență de până acum s-a acumulat pentru **Lamivudină**. Dezavantajul acesteia îl reprezintă rata înaltă a dezvoltării rezistenței în cazul utilizării prelungite. Interferonul este mai puțin bine tolerat decât analogii nucleoz(t)idici, dar este eficient în inducerea unei remisiuni de lungă durată. Poate fi o opțiune pentru pacienții tineri cu hepatită cronică B, cu AgHBs pozitiv care nu au contraindicații (și care nu doresc terapie prelungită).

La pacienții cu afectare glomerulară indusă de VHB, medicația imunosupresoare cu corticosteroizi sau agenți citotoxici are beneficii reduse. Se poate recomanda o

cură scurtă de steroizi şi inhibitori de calcineurină sau ciclofosfamidă pentru pacienţii cu glomerulopatie membranoasă şi proteinurie importantă (peste 8g/24h) sau metilprednisolon şi ciclofosfamidă în pulsterapie pentru cazurile cu evoluţie rapid progresivă. Terapia imunosupresoare nu trebuie iniţiată înaintea terapiei antivirale, existând riscul reactivării VHB.

10.2.2. Glomerulonefrita membranoproliferativă

Glomerulonefrita membranoproliferativă este al doilea tip, ca frecvenţă, de afectare glomerulară secundară infecţiei VHB.

- ***Patogenie:*** Depunerea în mezangiu şi în spaţiul subendotelial a complexelor antigen-anticorp. Sunt considerate implicate în acest pattern de afectare glomerulară atât depozitele de AgHBs cât şi cele de AgHBe.
- ***Tablou clinic:*** hematurie, proteinurie neselectivă, chiar sindrom nefrotic în 40% din cazuri, frecvent HTA severă.
- ***Evoluţie:*** Remisiunea este rar întâlnită, boala având o evoluţie progresivă în timp spre insuficienţă renală terminală.
- ***Tratament:*** tratamentul antiviral standard al infecţiei VHB s-a dovedit eficient în inducerea remisiunii sindromului nefrotic şi a întârzierii deteriorării funcţiei renale. Medicaţia imunosupresoare cu corticosteroizi sau agenţi citotoxici are beneficii în formele severe cu proteinurie importantă sau evoluţie de tip progresiv. Se recomandă corticoizi în doze mari ± ciclofosfamida în pulsterapie. Plasmafereza poate fi utilă în formele cu evoluţie de tip rapid progresiv.

10.2.3. Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă (PAN) este o vasculită sistemică necrozantă care afectează arterele de calibru mediu şi mic, mai rar arteriolele şi foarte rar venulele. Aproximativ 20-30% din toate cazurile de PAN sunt asociate infecției VHB.

- ***Patogenie:*** Mecanismul patogenic nu a fost elucidat;
- ***Tabloul clinic:*** PAN secundară are aceleaşi caracteristici clinice ca PAN idiopatică. Sindromul nefrotic şi HTA severă sunt manifestări frecvente ale PAN secundare.
- ***Evoluție:*** Remisiunea este rar întâlnită, boala având o evoluție progresivă în timp spre insuficiență renală terminală.
- ***Tratament:*** La pacienții cu simptome uşoare sau moderate, majoritatea autorilor recomandă doar terapia antivirală.

10.2.4. Afectarea renală secundară terapiei antivirale

Există date limitate referitoare la siguranța terapiilor antivirale, în condițiile în care terapia antivirală cu analogi nucleoz(t)ici este indicată până la seroconversia AgHBs. Alegerea terapiei antivirale trebuie făcută ținând cont de faptul că adefovir şi tenofovir au toxicitate tubulară dependentă de doză.

Recomandăm monitorizarea la 6 luni a funcției renale (RFG), a nivelului seric al fosforului, albuminuria şi beta2 microglobulinei urinare la toți pacienții care primesc analogi nucleoz(t)idici nefrotoxici, mai ales dacă asociază unul sau mai mulți factori de risc.

Tabelul 2: Factorii de risc ai injuriei renale severe induse de analogii nucleoz(t)idici nefrotoxici.

Factori de risc ai injuriei renale severe
• Vârsta înaintată
• Sexul masculin
• DZ
• Insuficiența renală preexistentă
• Ciroza hepatică avansată
• Utilizarea concomitentă de medicamente nefrotoxice (ex. AINS)

10.3. AFECTAREA RENALĂ ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C

10.3.1. Tablou clinic

Afectarea renală se manifestă la interval de ani, chiar zeci de ani, de la infecția inițială cu VHC, fiind asociată în majoritatea cazurilor cu prezența crioglobulinelor. De obicei este precedată de manifestările sistemice (astenie, artralgii, purpură, leziuni cutanate ulcerative, fenomen Raynaud, neuropatie periferică etc.). Atât manifestările sistemice, cât şi cele renale, sunt caracterizate de o evoluție ondulantă, cu perioade de acutizare şi de remisiune, uneori spontane.

Clinic pacienții pot prezenta proteinurie, hematurie, sindrom nefrotic şi/sau hipertensiune arterială.

10.3.2. Aspecte histologice

Cea mai frecventă formă de nefropatie este glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) tip 1, atât pe rinichi nativi, cât şi la pacienții cu transplant renal.

Alte forme histologice sunt descrise tabelul 3.

Tabelul 3. Tipuri de afectare renală asociată infecției VHC.

Afectare renală pe rinichi nativi	Afectare renală la pacienți cu transplant renal
Nefropatii cu depozite imune • Glomerulonefrita membranoproliferativă tip 1 +/- depozite de crioglobuline • Glomerulonefrita membranoasă • Glomerulonefrita proliferativă mezangială • Nefropatie cu depozite IgA • Glomeruloscleroza focală și segmentală • Glomerulonefrita postinfecțioasă • Glomerulonefrita fibrilară • Glomerulopatia imunotactoidă	*Glomerulopatii de novo* • Glomerulonefrita membranoproliferativă • Glomerulonefrita membranoasă • Microangiopatie trombotică • Nefropatie diabetică
Nefropatii non-imune • Nefropatia diabetică • Nefroscleroza benignă / malignă • Nefrita tubulointerstițială • Nefropatia cu cilindri	*Glomerulopatii de grefă* • Disfuncția precoce a grefei renale • Nefropatia cronică de grefă

10.3.3. Date paraclinice

- *Diagnosticul infecției VHC*

Confirmarea statusului viral trebuie făcută prin detecția ARN VHC prin metoda PCR (recoltare predializă la pacienții hemodializați, deoarece prezența heparinei poate da rezultate fals pozitive).

- *Alte date de laborator*

Adesea pacienții prezintă factor reumatoid şi crioglobuline serice, în majoritatea cazurilor de tip mixt II, în care factorul reumatoid este de tip IgM k. Acestea sunt asociate cu un nivel scăzut al fracțiunilor complementului seric (C1q, C3, C4).

10.3.4. Tratament

Abordarea terapeutică este complexă, incluzând măsuri conservatoare, medicație antivirală şi, în unele cazuri, terapie imunosupresoare (vezi tabelul 4).

Tabelul 4. Tratamentul infecției HCV
la pacienții cu boală renală cronică.

Pacienți cu GN asociată VHC
1. Pacienți cu proteinurie joasă şi funcție renală normală: terapie antivirală în funcție de gradul afectării hepatice
2. Pacienți cu proteinurie moderată şi insuficiență renală ușoară/moderată: tratament antiviral cu IFNα şi RBV (24 săptămâni pentru genotipuri 2 şi 3, respectiv 48 săptămâni pentru genotipuri 1,4,5, şi 6)
• IFNα 3 MU x 3/săpt sau PEG-IFNα 1,5 μg/kgc/săpt
• RBV: zilnic, doză adaptată în funcție de RFG astfel încât concentrația serică să se mențină între 10-15 μmol/L; se asociază Eritropoietina
3. Pacienți cu proteinurie nefrotică şi insuficiență renală progresivă: trat. antiviral si
• Metilprednisolon iv 0,5 – 1 g/zi timp de 3 zile consecutiv, *sau*

- Ciclofosfamidă 2 mg/kgc/zi timp de 2-4 luni, *sau*
- Azatioprină 100 mg/zi timp de 1-2 luni, *sau*
- Micofenolat mofetil 2 g/zi, *sau*
- Rituximab 375 mg/m^2 /săptămână timp de 4 săptămâni

4. Pacienţi cu titru mare de crioglobuline: plasmafereză schimb 3 l plasma x 3/săptămână, timp de 2-3 săptămâni

Pacienţi în program de hemodializă

1. Pacienţi candidaţi la transplant renal şi cei cu speranţa de viaţa lungă: tratament antiviral cu IFNα si RBV (24 săptămâni pentru genotipuri 2 şi 3, respectiv 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5 şi 6)
   - IFNα 3 MU x 3/săptămână sau PEG-IFNα2a 135 μg/săptămână
   - RBV: zilnic, doza iniţială 200 mg/zi, ulterior adaptată în funcţie de RFG astfel încât concentraţia serică să se menţină între 10-15 μmol/L; se asociază Eritropoietină
2. Pacienţi cu speranţa de viaţă redusă: tratament antiviral în funcţie de gradul afectării hepatice

Pacienţi cu transplant renal

1. Pacienţi cu hepatită fibrozantă colestatică: indicaţie absolută pentru terapie antivirală
2. Pacienţi cu GN *de novo*, proteinurie joasă, funcţie renală stabilă, şi modificări moderate ale morfologiei renale: terapie antivirală în funcţie de gradul afectării hepatice
3. Pacienţi cu GN *de novo* severă, şi risc crescut de afectare cronică a grefei: tratament antiviral cu IFNα +/- RBV (24 săptămâni pentru genotipuri 2 şi 3, respectiv 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5 şi 6)
   - IFNα 3 MU x 3/săptămână (nu există studii cu PEG-IFNα)
   - RBV: zilnic, doza adaptată în funcţie de RGF astfel încât concentraţia serică să se menţină între 10-15 μmol/L; se asociază Eritropoietină
4. Pacienţi cu transplant şi reactivare a infecţiei VHC: tratament antiviral cu PEG-IFNα şi RBV
   - PEG-IFNα2a 180 μg/săptămână sau PEG-IFNα2b 1 μg/kgc/săptămână

- RBV: zilnic, doza inițială 200 mg/zi, ulterior adaptată astfel încât concentrația serică să se mențină între 10-15 μmol/L; se asociază Eritropoietină

La toți pacienții trebuie monitorizat nivelul glicemiei.

- ***Transplantul de rinichi și ficat***

Indicațiile de transplant simultan de ficat și rinichi sunt: (1) pacienți cu boală renală cronică stadiul V cu ciroză și hipertensiune portală simptomatică; (2) insuficiență hepatică și boală renală cronică cu RFG ≤ 30 ml/min; (3) insuficiență renală acută sau sindrom hepato-renal cu creatinina serică ≥ 2 mg/dl și dializă ≥ 8 săptămâni; (4) insuficiență hepatică și boală cronică de rinichi cu biopsie renală ce arată >30% glomeruloscleroză sau 30% fibroză.

10.4. SINDROMUL HEPATO-RENAL

Sindromul hepatorenal (SHR) este definit drept apariția insuficienței renale la un pacient cu boală hepatică avansată produsă de ciroză (8-40% din pacienți), hepatită alcoolică severă, sau (mai rar) tumoră metastatică. Poate să apară într-o proporție substanțială și la pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă de orice cauză.

10.4.1. Clasificare – vezi tabelul 5.

Tabelul 5. Clasificarea sindromului hepatorenal.

SHR tip 1: ciroză cu insuficiență renală acută
SHR tip 2: ciroză cu insuficiență renală subacută
SHR tip 3: ciroză cu SHR tip 1 sau 2 suprapus pe o boală renală pre-existentă sau injurie renală acută
SHR tip 4: insuficiență hepatică fulminantă cu SHR

10.4.2. Fiziopatologie – vezi figura 1.

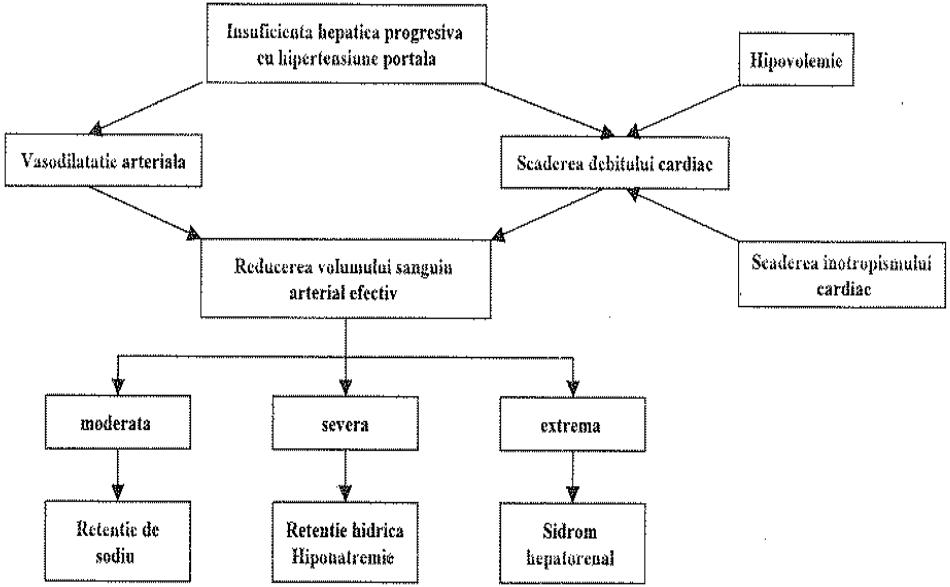


Figura 1. Fiziopatologia sindromului hepatorenal.

10.4.3. Tablou clinic şi evoluţie

Manifestările clinice, factorii precipitanţi şi evoluţia diferă în funcţie de tipul de SHR.

- În ***SHR tip 1*** nivelul creatininei serice se dublează, atingând valori peste 2,5 mg/dl, în interval de două săptămâni. Elementul cheie este reprezentat de evoluţia rapidă a insuficienţei renale, cu o mortalitate ridicată şi supravieţuire medie de 1-2 săptămâni.
- În ***SHR tip 2*** creşterea creatininei serice apare lent progresiv, în interval de săptămâni sau luni, în general fără intervenţia unui factor precipitant. Supravieţuirea medie este în general 6 luni, dar prognosticul este de asemenea sever, întrucât acesta poate evolua către SHR tip 1 chiar în absenţa unui factor precipitant.
- ***Tipul 3 de SHR*** a fost descris la pacienţii cu boli hepatice cronice la care coexistă afectare renală intrinsecă de tip nefropatie diabetică, glomerulonefrită secundară (ex GNMP crioglobulinemică secundară infecţiei VHC, GNM secundară infecţiei VHB etc.), nefropatie obstructivă, nefroangioscleroză etc.
- ***Tipul 4 de SHR*** apare la peste 50% dintre pacienţii cu insuficienţă hepatică acută, mai ales când etiologia este toxică, şi agravează semnificativ prognosticul. Mecanismele fiziopatologice ale apariţiei disfuncţiei renale în insuficienţa hepatică acută sunt incomplet elucidate.

10.4.4. Diagnostic

În tabelul 6 sunt redate criteriile majore şi minore de diagnostic al SHR, conform consensului internaţional. Pentru diagnosticul SHR este necesară prezenţa tuturor celor cinci criterii majore, cele minore având rol orientativ.

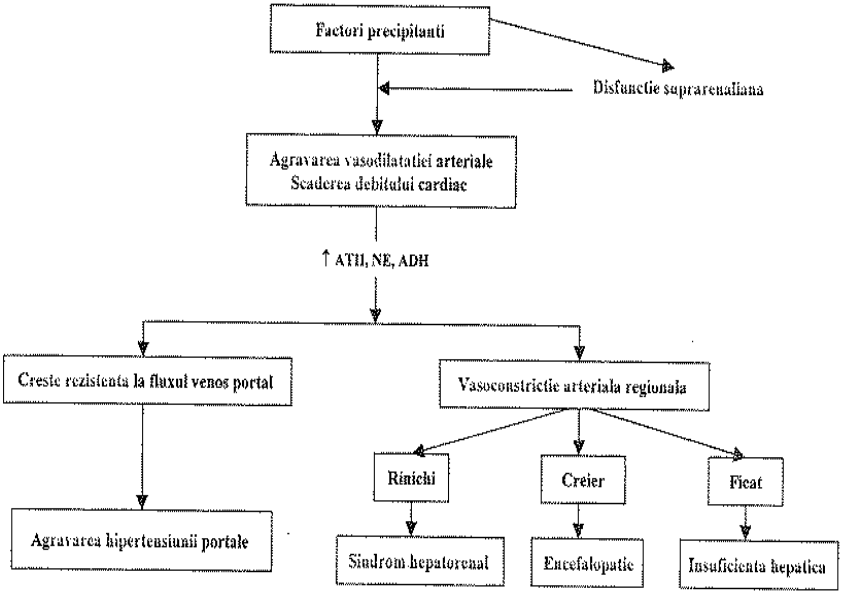


Figura 2. Fiziopatologia sindromului hepatorenal și a insuficienței multiple de organ în ciroza avansată. ATII = angiotensină II, NE = norepinefrină, ADH = hormon antidiuretic.

Tabelul 6. Criterii de diagnostic pentru sindromul hepatorenal.

Criterii majore
1. Boala hepatică acută sau cronică cu insuficiență hepatică avansată și hipertensiune portală
2. Creatinina serică > 1,5 mg/dl (> 133 μmol/l)
3. Absența unei stări septice
4. Absența unui tratament curent sau recent cu medicamente nefrotoxice
5. Absența hipovolemiei, definită ca lipsa unei îmbunătățiri a funcției renale (scăderea creatininei serice ≤ 1,5 mg/dl) după minim 2 zile de întrerupere a terapiei cu diuretice și expansiune volemică plasmatică cu albumină iv (1g/kgc până la maxim 100 g)
6. Absența unei boli renale parenchimatoase, definită ca proteinurie < 500 mg/24h, microhematurie < 50 hematii/ câmp, și/sau anomalii la examenul ecografic al aparatului renourinar
Criterii minore
1. Volum urinar < 500 ml/24h
2. Sodiu urinar < 10 mEq/l
3. Sodiu plasmatic < 130 mEq/l
4. Osmolalitate urinară mai mare decât osmolalitatea plasmatică
5. Absența hematuriei (< 50 hematii/câmp)

Diagnosticul diferențial al SHR include: insuficiență renală prerenală prin depleție volemică, uropatia obstructivă, stările septice, afectarea renală toxică medicamentoasă și bolile renale intrinseci.

10.4.5. Tratament

- **Măsuri generale**

Pacienții cu SHR tip 1 și 4 necesită spitalizare și monitorizare intensivă, în timp ce pacienții cu SHR tip 2 sau 3 pot fi urmăriți în condiții standard.
Măsurile generale includ:

- întreruperea tratamentului diuretic, în special spironolactona (risc de hiperkaliemie);
- întreruperea medicamentelor potențial nefrotoxice (AINS, aminoglicozide, etc.) sau vasodilatatoare (IECA, nitrați etc.);
- refacerea volumului intravascular, prin administrare de substanțe coloide de tipul albuminei;
- tratament antibiotic agresiv în cazul prezenței unei infecții active;
- controlul hemoragiilor digestive produse prin efracție variceală;
- tratament antiviral pentru infecțiile VHB, cu ajustarea dozelor;
- abstinența de alcool și suport nutritiv pentru hepatita acută alcoolică;
- administrare de antidot specific în hepatitele acute toxice;
- tratamentul simptomelor și semnelor uremiei (acidoză, hiperpotasemie, hiperhidratare etc.), eventual prin terapii de epurare extrarenală (hemodializă).

- **Terapii specifice**

Vasoconstrictoare sistemice asociate cu expansiune volemică plasmatică

Scopul administrării de vasoconstrictoare sistemice este de a îmbunătăți funcția circulatorie prin producerea unei contracții a patului vascular splanhnic și, astfel, creșterea presiunii arteriale. Concomitent se administrează albumină iv pentru susținerea volemiei plasmatice, reducându-se astfel vasoconstricția renală și ameliorându-se perfuzia renală. Durata recomandată a tratamentului este maxim 2 săptămâni, sau până la remisiunea SHR.

Tabelul 7. Protocolul de tratament cu substanțe vasoconstrictoare și albumina în sindromul hepatorenal.

Noradrenalina
Doza: 0,1 μg/kgc/min infuzie iv; se crește doza cu 0,05 μg/kgc/min la 4 ore până la maxim 0,7 μg/kgc/min, astfel încât să se obțină o creștere a presiunii arteriale medii cu 10 mmHg
Terlipresina
Doza: 1 mg bolus iv la 4h; din ziua 3, dacă nu se obține o reducere a creatininei serice cu minim 25%, se crește doza la 2 mg la 4h
Midodrina + octreotid
Midodrina: 5 mg x 3/zi oral, se crește cu câte 2,5 mg/doză până la maxim 15 mg x 3/zi Octreotid: 100 μg x 3/zi subcutanat, se crește până la 200 μg x 3/zi
Albumina
Doza: administrare în perfuzie iv astfel încât să se mențină presiunea venoasă centrală 10-15 cm H_2O

Terapii suportive hepatice

Terapiile suportive hepatice includ ***dializa cu albumină*** *(sistemele MARS – Molecular Adsorbent Recirculating System, SPAD – Single Pass Albumin Dialysis, si Prometheus), și* ***ficatul bioartificial*** *(bioreactoare cu hepatocite încorporate).*

Transplant hepatic +/- renal

Transplantul hepatic reprezintă terapia de elecție pentru toți pacienții cu SHR. Comparativ cu pacienții fără disfuncție renală pre-transplant, pacienții cu SHR au morbiditate și mortalitate perioperatorie mai mare.

CAPITOLUL 11

NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIŢIALE

Interstiţiul reprezintă 15% şi tubii renali 65% din volumul renal. Dată fiind această întindere, se poate aprecia importanţa nefropatiilor interstiţiale printre suferinţele renale cu risc de progresie spre boala renală cronică.

11.1. DEFINIŢII

Patologia tubulointerstiţială renală se referă:

- fie la afectarea primară a acestui compartiment (cu agresiunea iniţială la nivel tubulointerstiţial);
- fie la leziunile tubulointerstiţiale "de însoţire" din afectarea glomerulară şi din cea vasculară.

În ceea ce priveşte cea de-a doua categorie, aceasta se corelează cu prognosticul afectării glomerulare, fiind un indicator fidel al nivelului de ireversibilitate (fibroza interstiţială, atrofia tubulară).

În ceea ce priveşte afectarea primitivă de la nivel tubulointerstiţial, aceasta apare în urma a diferite tipuri de agresiune având drept ţintă primară tubii şi interstiţiul.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii a elaborat o clasificare care ia in consideraţie etiologia, histologia şi trăsăturile clinice ale nefropatiilor tubulointerstiţiale

(vezi tabelul 1).

Tabelul 1. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății a nefropatiilor tubulointerstițiale.

Infecția
- Nefrite tubulointerstițiale acute infecțioase – pielonefrita acută
- Nefrite tubulointerstițiale acute infecțioase asociate cu infecții sistemice
- Nefrite tubulointerstițiale cronice infecțioase – pielonefrita cronică
- Infecții renale specifice

Nefrite tubulointerstițiale determinate de medicamente
- Acute prin acțiunea directă tubulotoxică a medicamentului
- Prin hipersensibilitate la medicamente
- Prin agresiune cronică

Nefrite tubulointerstițiale asociate cu boli imunologice
- Determinate de anticorpi împotriva antigenelor tubulare
- Determinate de complexe imune
- Determinate sau în asociere cu hipersensibilitatea mediată celular
- Determinate de hipersensibilitate imediată (IgE)

Uropatie obstructivă
Nefropatia de reflux
Nefrite tubulointerstițiale asociate cu necroza papilară
Nefrite tubulointerstițiale determinate de metale grele
Suferința /necroza tubulară acută toxică, ischemică
Nefropatia tubulointerstițială determinată de cauze metabolice
Patologie tubulointerstițială cu caracter ereditar
Nefrite tubulointerstițiale asociate cu boli neoplazice
Leziuni tubulointerstițiale asociate leziunilor glomerulare sau/și vasculare
Nefropatia endemică balcanică – agresiune toxică determinată de *Aristolochia*

Termeni – abrevieri

Infiltratul cu celule inflamatorii este prezent în toate formele de afectare tubulointerstiţială, astfel încât termenii consacraţi pentru acest tip de afectare renală sunt nefrita tubulointerstiţială, boala tubulointerstiţială sau nefropatia tubulointerstiţială. Prescurtarea utilizată în mod curent, dupa termenul din limba engleză, semnificând acelaşi grup de afecţiuni este TIN (*tubulointerstitial nephritis*).

NIA este abrevierea utilizată pentru nefrita interstiţială acută.

11.2. EPIDEMIOLOGIE

TIN cronice primitive (cu conservarea glomerulului) reprezintă 10-15% din totalul de boli renale în lume, în SUA. În ţările balcanice, Slovenia, Bosnia, Croaţia, România, Bulgaria unde există nefropatia balcanică, procentul este probabil mult mai mare, însă nu există o evaluare epidemiologică concludentă. Nefrita interstiţială acută este obiectivată la 15-27% dintre biopsiile efectuate pentru evaluarea pacienţilor cu insuficienţă renală acută.

11.3. NEFRITELE TUBULOINTERSTIŢIALE CRONICE – TRĂSĂTURI GENERALE

TIN cu evoluţie cronică sunt, de asemenea, (vezi mai sus): primitive şi de însoţire a afectării glomerulare.

11.3.1. Etiopatogenie

Interstiţiul renal este dispus în spaţiul peritubular şi cel periarterial. "Cantitatea" de interstiţiu se modifică

de la cortex spre papilă. La nivelul cortexului marea majoritate a spațiului peritubular este ocupată de capilarele peritubulare, motiv pentru care există puțin spațiu disponibil pentru interstițiu. La nivelul medularei însă există cantitate semnificativ mai mare de țesut interstițial format din celule, fibrile și matrice.

În TIN cronice, indiferent de tipul de agresiune inițială, de regulă prin persistența sau/și repetarea acesteia, se inițiază și progresează procesul de fibroză.

Contextul etiologic al TIN cronice primitive este variat. Afecțiunile în cadrul cărora se asociază frecvent nefropatia tubulointerstițială cronică primitivă sunt redate în tabelul 2.

În TIN cronice primitive inițierea procesului de fibrogeneză are loc de cele mai multe ori la nivelul celulei epiteliale tubulare. Atât agresiunea de tip citotoxic direct, cât și cea de tip imunologic, se soldează cu apariția inflamației la nivelul epiteliului tubular, cu inițierea chemotactismului și activării celulelor inflamatorii, având drept consecință perturbarea regenerării celulare normale de la nivelul epiteliului tubular. Survin consecințe morfologice și funcționale. Printre cele funcționale se numără și intensificarea amoniogenezei de la nivelul tubular care determină activarea complementului pe calea alternativă cu suplimentarea citotoxicității și inflamației. Inflamația și pierderile celulare de la nivel tubular determină inițierea procesului de fibrogeneză și implică în acest proces și celulele de la nivelul interstițiului renal.

Celulele interstițiale sunt de două tipuri:

- *tip I – fibroblaste*, cu rol fiziologic în remanierea, formarea și degradarea matricei interstițiale; în condiții de agresiune tubulointerstițială participă la inițierea procesului de fibroză.

Tabelul 2. Afecțiuni asociate frecvent cu nefropatie tubulo-interstițiala cronică.

Boli imunologice	Obstrucție de tract urinar	Boli hematologice	Diverse	Boli ereditare	Boli endemice
LES	Reflux vezico-ureteral	Siclemie	Nefroscleroza	Rinichiul spongios	
Sdr Sjögren	Obstrucție mecanică	Mielom multiplu	Nefrita de iradiere	Boala polichistică renală	Nefropatia balcanică
Rinichi transplantat		Sindrom mielo-proliferativ	Diabet zaharat		
Crioglobulinemie		Anemie aplastică	Vasculite		
Sindrom Goodpasture			Boală ateroembolică		
Amiloidoza					
Pielonefrita					

Infecții	Medica-mente	Metale grele	Boli metabolice	Boli granulo-matoase	TIN idio-patică
Sistemice	Analgezice	Plumb	Hiperuricemia - hiperuri-cozuria	Tuberculoza	
Renale	Ciclospo-rina	Cadmiu	Hipercal-cemia - hipercalciuria	Sarcoidoza	
Bacteriene	Nitrozureea		Hipopota-semii cronice	Boala Wegener	
Virale	Cisplatin				
Cu micobacterii	Litium				
	Multe altele				

- *tip II – celule mononucleate* derivate din macrofage cu rol de fagocitoză, rol imunologic (prezentarea antigenică), şi de chemotactism (pentru celulele inflamatorii); în caz de instalare a suferinţei tubulointerstiţiale cronice, această capacitate fiziologică le permite să susţină procesul de fibrogeneză.

În TIN cronice ce însoţesc glomerulopatiile primitive, iniţierea inflamaţiei şi a fibrogenezei are loc în spaţiul intratubular datorită prezenţei proteinuriei rezultată prin viciul de filtrare glomerulară.

Suferinţa vasculară poate fi de asemenea implicată în instalarea TIN, fibrogeneza fiind declanşată de către ischemie. Cea mai frecventă cauză de TIN cronică prin acest mecanism este hipertensiunea arterială.

S*uferinţa epiteliului tubular renal* este pivotul central al mecanismului de instalare a TIN cronice indiferent de etiologie şi de tipul iniţial de agresiune. Din acest punct se iniţiază fibrogeneza, consecinţele morfologice fiind atrofia tubulară şi fibroza interstiţială.

Odată produsă fibroza interstiţiului renal, aceasta amplifică suferinţa renală prin:

- întreţinerea degradării tubulare: înlocuirea interstiţiului cu ţesut fibroscleros afectează perfuzia vasculară a tubilor adiacenţi determinând degradarea lor prin leziuni de tip ischemic (disfuncţie tubulară şi suferinţă ischemică progresivă);
- este prejudiciat transportul de substanţe absorbite sau secretate dinspre tubi spre vase care se realizează prin traversarea interstiţiului;
- alterarea multiplelor funcţii ale rinichiului în care este implicat interstiţiul: sinteza de eritropoetină, producţia de prostaglandine, metabolismul fosfocalcic.

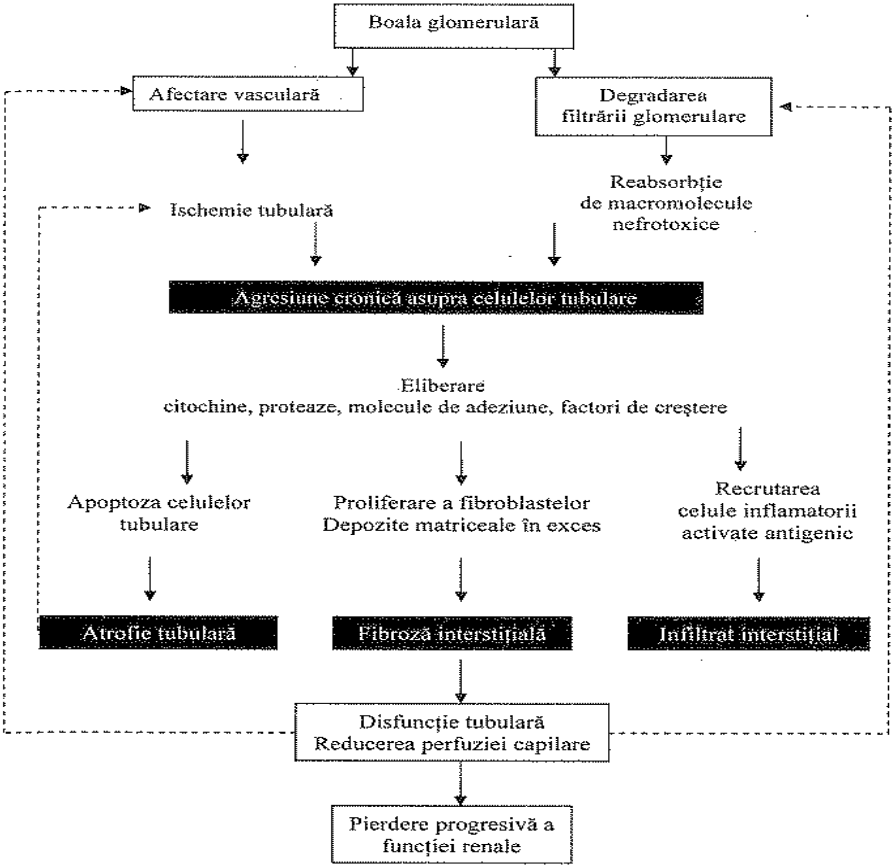
11.3.2. Diagnosticul TIN cronice

Independent de etiologie, TIN cronică determină pierderea treptată a funcției renale. Evaluarea oricărei insuficiențe renale trebuie să includă și căutarea TIN.

Deși diagnosticul de certitudine se stabilește în urma examinării morfopatologice, există câteva *elemente sugestive* pentru prezența TIN:

- debutul insidios, evoluția lentă;
- diferențe față de afectarea glomerulară și vasculară - absența retenției hidrosaline și în consecință a hipertensiunii arteriale și a edemelor, absența proteinuriei sau valori modeste ale acesteia (1-2g/ 24 h), absența hematuriei glomerulare;
- prezența sau nu a leucocituriei caracterizează sedimentul urinar ca fiind activ sau inactiv, sedimenul urinar activ cu leucociturie, cilindri leucocitari, dar cu examen bacteriologic negativ sugerează diagnosticul de nefrită interstițială acută, în timp ce sedimentul urinar inactiv este sărac, fără sau cu minimă leucociturie și sugerează existența nefropatiei interstițiale cronice cu fibroză interstițială și atrofie tubulară deja constituite;
- proteinuria poate exista cu valorile mai sus menționate; este consacrat termenul de *proteinuria tubulară* care deseori nu este decelată la examinarea cu bandeleta urinară (impresionabilă doar pentru albumine); este constituită din proteine cu greutate moleculară mică: lanțuri ușoare de imunoglobuline, alfa 2- macroglobuline; survine ca urmare a incapacității tubului proximal de a cataboliza aceste proteine care sunt normal filtrate în cantitate mică.

Manifestările cu un grad mai înalt de specificitate pentru diagnosticul de TIN sunt determinate de disfuncțiile tubulare (vezi tabelul 3).



Reprezentare schematică a patogenezei nefritei tubulointerstițiale cronice prin agresiune tubulară inițială (casetele de text cu fond închis la culoare) sau/și secundară afectării glomerulare.

Tabelul 3. Caracteristici ale disfuncției tubulare în nefropatiile tubulointerstițiale cronice funcție de sediul agresiunii.

Sediul agresiunii	Etiologia	Manifestarea disfuncției tubulare
Corticala renală		
Tubul proximal	Metalele grele Mielomul multiplu Boli imunologice Cystinoza	↓reabsorbției: bicarbonatului, glucozei, acidului uric, fosfatului, aminoacizilor
Tubul distal	Boli imunologice Granulomatoze Boli ereditare Hipercalcemia	↓secreției: ionului de hidrogen, ionului de potasiu
	Obstrucții de tract urinar Siclemia Amiloidoza	↓reabsorbției sodiului
Medulara renală	Nefropatia fenacetinică Siclemia	Tulburări de concentrare a urinii
	Tulburări ale metabolismului acidului uric Hipercalcemia Infecția Boli ereditare Granulomatoze	↓reabsorbției sodiului
Papila	Nefropatia fenacetinică Diabetul zaharat Infecții	Tulburări de concentrare a urinii
	Obstrucția de căi urinare Siclemia Grefa renală	↓reabsorbției sodiului

Leziunile de la nivelul corticalei determină afectarea tubului proximal sau/şi distal. Leziunile de la nivelul medularei determină afectarea ansei Henle şi a canalului colector, expresia clinică şi paraclinică fiind în relaţie cu caracteristicile funcţionale ale porţiunii de tub renal.

La nivelul tubului proximal se asigură: reabsorbţia bicarbonatului, a aminoacizilor, a fosfaţilor, a glucozei, a acidului uric. Afectarea acestuia se exprimă prin: pierderi urinare de bicarbonat (acidoza tubulară renală de tip proximal), glucozuria, beta2-microglobulinuria, aminoaciduria, uricozuria.

Tubul distal asigură secreţia ionului de hidrogen, potasiu, reglează cantitatea finală de sodiu care va fi eliminată; afectarea lui determină acidoză tubulară renală de tip distal, hiperpotasemie, pierdere de sare.

Afectarea medularei şi a papilei determină diabet insipid nefrogen manifestat prin poliurie şi nicturie.

Există factori de agresiune cu tropism pentru o anumită zonă (ex. aminoglicozidele pentru tubul proximal), însă deseori agresiunea este neselectivă şi determină apariţia de elemente semiologice intricate. Decelarea unei disfuncţii tubulare trebuie să ridice suspiciunea existenţei TIN şi să orienteze investigaţiile spre obiectivarea ei; în fazele precoce înlăturarea unei cauze toxice sau tratamentul unei maladii sistemice poate contribui în mod esenţial la conservarea funcţiei renale reziduale.

11.3.3. Nefropatia balcanică

Această nefropatie interstiţială cronică evoluează astfel:

- cu un istoric al diagnosticului care datează din anul 1956;
- cu caracter endemic în zona geografică limitată ;
- lent progresiv şi paucisimptomatic, către boală renală cronică şi insuficienţă renală;

- cu agregabilitate familială dar evident în relație cu menținerea membrilor din aceeași familie în aceleași condiții de mediu;
- din punct de vedere histologic, cu importantă fibroză în absența inflamației;
- cu etiologie încă neclară, dar cu dovezi pentru diferiți factori etiologici care își influențează reciproc exprimarea; se afirmă existența unei predispoziții genetice care explică instalarea bolii doar în condiții de expunere la factori de mediu prezenți în zona geografică caracteristică;
- deseori coexistă tumori uroteliale cu orice localizare, dar în special înalte.

În ceea ce privește zona geografică în care nefropatia balcanică se exprimă, aceasta cuprinde exclusiv sate grupate cu caracter de focar pe malul Dunarii, în țările balcanice - Bosnia, Bulgaria, Croația, România și Serbia.

Agregabilitatea familială este evidentă pentru marea majoritate a cazurilor diagnosticate ceea ce a determinat inițial **supoziția că este o boală cu transmitere genetică.** Această presupunere a fost însă contrazisă si in prezent se considera ca nu este o boală cu transmitere genetică ci corespunde doar unui genotip care predispune la instalare, individul cu risc fiind vulnerabil la anumiți factori de risc ce acționează în mod caracteristic în zona geografică menționată.

În ceea ce privește factorii de mediu care acționează ca factori trigger au existat numeroase supoziții. Argumente solide au susținut implicarea următorilor factori din mediu:

- *ochratoxina A* (OTA) produs toxic al unei micromicete *Aspergillus* ori *Penicillium* care poate contamina hrana.
- *acidul aristolochic*, un toxic care provine din

semințele de *Aristolochia clematitis*. Această plantă parazitează lanurile de cereale din zona endemică iar semințele ei ajung să fie măcinate împreună cu cele de cereale atunci când, în special în condiții de agricultură empirică, nu sunt separate de acestea. Incriminarea acestei plante ca agent etiologic al nefropatiei endemice balcanice datează din 1967. După mulți ani de incertitudine, în 1993 în Belgia, odată cu diagnosticarea "nefropatiei indusă de ierburile chinezeşti" potențialul nefrotoxic al plantei *Aristolochia clematitis* a fost reafirmat. Nefropatia menționată, interstițială cronică, a fost determinată de folosirea în cadrul unui tratament de reducere a greutății corporale a unor plante chinezeşti. Printr-o eroare, în locul plantei prescrise – *Stephania tetrandra* ('Han Fang-ji') a fost folosită *Aristolochia fangchi* ('Guang Fang-ji'), sursă de acid aristolochic care s-a dovedit inductor de nefropatie interstițială cronică cu trăsături asemănătoare nefropatiei balcanice. Coincidența aceasta a declanşat cercetări suplimentare, ceea ce a dus la următoarele observații: acidul aristolochic administrat cailor ca animale de experiență determină nefropatie interstițială cronică; administrat în Japonia la om ca tratament pentru dermatita atopică a determinat nefropatie interstițială cronică. În paralel s-a demonstrat prezența modificărilor chimice caracteristice determinate de acidul aristolochic – aristolactam covalent în urma reacției dintre acidul toxic şi ADN, la nivelul epiteliului tubular renal al persoanelor afectate. De asemenea s-a demonstrat efectul carcinogenetic al acestuia cu efect remanent după oprirea expunerii, ceea ce se corelează cu apariția tumorilor uroteliale din cadrul nefropatiei endemice balcanice. Consecință a acestor întâmplări, experimente şi observații, în

prezent pare că se constituie o nouă entitate – "nefropatia indusă de acidul aristolochic". Din punct de vedere al expunerii populației din Balcani, industrializarea și ierbicidarea au determinat deja reducerea semnificativă a cazurilor de nefropatie endemică balcanică și se speră la o imbunătățire în continuare;

- *lignitul Pliocene* – este de asemenea un factor posibil implcat în instalarea și progresia acestei nefropatii interstițiale cronice. S-a constatat că în zonele endemice există exploatări ale acestui cărbune, iar conținutul solului în care se găsește determină contaminarea fântânilor folosite ca sursă de apă de către populație;
- diferite infecții virale: coronavirusuri, *Bunyaviridae* (Hanta virus, Flavivirus West Nile) pentru care s-au găsit dovezi imunologice, pot acționa ca factori trigger și de asemenea pot fi considerați implicați în oncogenitatea care însoțește semnificativ evoluția nefropatiei balcanice.

În concluzie se poate afirma despre această boală că:

- se manifestă încă în prezent, deși numărul de cazuri declarate este în scădere
- etiologia pare să fie plurifactorială;
- necesită o identificare corectă a cazurilor, un diagnostic adecvat, o continuare a studiilor în ceea ce privește etiologia, prevenția și tratamentul precoce.

11.3.4. Obstrucția de căi urinare și refluxul vezicoureteral/vezicorenal

Indiferent de etiologie, în obstrucția de căi urinare survin modificări importante la nivelul interstițiului. Din punct de vedere al patogeniei și al consecințelor asupra tubilor și interstițiului obstrucția mecanică și

refluxul vezicorenal sunt asemănătoare. De menţionat că în ceea ce priveşte refluxul trebuie luate în consideraţie ambele variante etiologice: refluxul care survine ca urmare a incompetenţei valvei uretrovezicale şi refluxul secundar hipertoniei vezicale la persoane cu vezică neurologică hipertonă.

Există două verigi patogenice care explică instalarea nefritei tubulointerstiţiale cronice asociată obstrucţiei şi refluxului:

- Inflamaţia
- Ischemia

11.3.4.1. În ceea ce priveşte ***iniţierea şi întreţinerea inflamaţiei***, succesiunea de evenimente este: dilatare tubulară cu afectarea epiteliului tubular → potenţial antigenic al celulelor epiteliale tubulare → iniţierea inflamaţiei → apariţia infiltratului macrofagic şi limfocitar la nivelul corticalei renale → instalarea şi progresia treptată a fibrozei → reducerea semnificativă a dimensiunilor rinichiului → repercusiuni funcţionale.

Fibroza survine şi în absenţa infecţiei. Când se adaugă şi infecţia aşa cum se întâmplă frecvent atât în obstrucţia mecanică cât şi în refluxul vezicorenal, aceasta acţionează ca un factor de agravare şi precipitare atât prin suplimentarea antigenităţii cât şi prin efectul citotoxic direct. În urma intervenţiei episoadelor infecţioase, fibroza este mai rapidă şi mai extinsă.

În refluxul vezicorenal afectarea tubulointerstiţială depinde de gradul de incompetenţa a valvei ureterovezicale, mărimea insultei prin presiune şi durata de expunere a rinichiului la această agresiune.

11.3.4.2. În ceea ce priveşte a doua componentă patogenică – ***ischemia***, aceasta determină afectarea glomerulară de însoţire din nefropatia obstructivă.

Se exprimă de regulă prin prezența proteinuriei modeste, iar din punct de vedere histologic corespunde sclerozei glomerulare și fibrozei periglomerulare.

Rareori afectarea vasculară și glomerulară din nefropatia obstructivă se conturează ca glomeruloscleroză focală și segmentală și hialinoză, situație în care se exprimă ca proteinurie nefrotică și declin rapid al funcției renale.

11.3.5. Pielonefrita cronică

Este un termen diagnostic folosit pentru situația în care există leziuni cronice la nivelul parenchimului renal rezultate în urma agesiunii infecțioase. Emiterea acestui diagnostic este în general excesivă și inadecvată conceptului actual în ceea ce privește relația dintre infecție și dezvoltarea leziunilor ireversibile de la nivel tubulointerstițial. De multe ori diagnosticul de pielonefrită cronică este afirmat fără acoperire, în condițiile evoluției unei nefropatii interstițiale cronice de altă etiologie, dificil de identificat. Pentru a-l folosi corect este necesară înțelegerea corectă a următoarelor aspecte:

- rolul infecției bacteriene ca determinant major al pielonefritei acute este cert; în ceea ce privește însă rolul infecțiilor recurente în dezvoltarea disfuncției renale cronice există îndoieli justificate;
- progresia de la infecția acută la pielonefrita cronică, adica la atrofia cronică care caracterizează leziunea cronică, nu poate fi considerată ca un efect direct al infecției recurente sau persistente; aceasta se pare că poate determina leziunile de tip cronic ce caracterizează nefropatia tubulointerstițială cronică numai atunci când coexistă alterarea imunității celulare;
- la rândul ei, alterarea imunității celulare la nivelul interstițiului renal se dezvoltă de regulă atunci

când infecţia persistentă/ recurentă survine pe un fond de suferinţă renală preexistentă;

- patologia preexistentă care s-a dovedit că favorizează degradarea ireversibilă tubulointerstiţială, obstrucţia cronică a căilor urinare, refluxul vezicoureteral; sunt în curs de cercetare imunodepresia din infecţia HIV, cea indusă medicamentos după transplant, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială cu contribuţia pe care o are la crearea vulnerabilităţii interstiţiului renal;
- bacteriuria persistentă *la adult* femei/bărbaţi, neînsoţită de condiţiile mai sus menţionate, nu determină afectare renală cronică. Nu se poate afirma acelaşi lucru despre bacteriuria la copil unde evoluţia nu are acelaşi caracter benign. Pielonefrita cronică *atrofică* cu leziunile tubulointerstiţiale tipice este o boală care se instalează în copilărie şi se manifestă la vârsta adultă. La copiii cu vârsta mai mică de 5-6 ani la care infecţia de tract urinar coexistă cu refluxul vezicoureteral (pielotubular) există risc major de dezvoltare a fibrozei interstiţiale şi a atrofiei tubulare;
- obstrucţia de căi urinare la copil şi la adult prin persistenţa agresiunii presionale induce de asemenea vulnerabilitate la nivel tubulointerstiţial. În plus favorizează infecţia recidivantă care va participa la instalarea leziunilor de pielonefrită cronică.

În concluzie, în ceea ce priveşte patogenia pielonefritei cronice, refluxul/obstrucţia sunt elementele de iniţiere a leziunilor tubulointerstiţiale cronice, iar infecţia care se poate supraadăuga reprezintă elementele de definitivare a leziunilor ireversibile de la nivel tubulointerstiţial.

Tulpinile de *E. coli* nefritigenă cu potenţial mare nefrotoxic datorat capacităţii mari de adeziune şi capacităţii de a elibera hemolizine, suplimentează considerabil riscul ca obstrucţia şi refluxul vezicoureteral

să se soldeze cu leziuni tubulointerstiţiale cronice.

11.3.6. Medicamentele

Medicamentele pot determina agresiune renală la nivel tubulointerstiţial care se poate solda cu evoluţia către nefropatia interstiţială cronică, în diferite moduri:

- *prin evoluţia negativă a nefritei interstiţiale acute*; este cunoscut faptul că nefrita interstiţială acută este frecvent determinată de medicamente, în special prin mecanism alergic. 1/3 dintre aceste evenimente evoluează către nefropatie interstiţială cronică. Această evoluţie devine mai probabilă atunci când nu se identifică şi nu se înlătură medicamentul implicat, sau când agresiunea survine pe un rinichi anterior afectat;
- *combinaţiile de medicamente*; adeseori medicamentele ce pot determina instalarea şi progresia nefropatiei interstiţiale cronice îşi exercită efectul nefrotoxic dependent de doză. Când un astfel de medicament se găseşte comercializat în combinaţie cu un medicament care determină ca efect secundar dependenţa de preparatul respectiv, se ajunge la consum perseverent şi la atingerea dozei nefrotoxice, cu instalarea nefropatiei tubulointerstiţiale – este cazul clasic al nefropatiei fenacetinice;
- *utilizarea cronică a unui singur medicament util clinic* de exemplu ciclosporina, cisplatin, nitrosurea, litiu, metotrexat, mesalazina, AINS. Beneficiul clinic depăşeşte riscul. De regulă există posibilităţi de prevenţie a exprimării nefrotoxicităţii;
- *medicaţia naturistă* greşit considerată ca fiind fără riscuri, poate fi nefrotoxică. Nefrotoxicitatea poate fi directă, un exemplu bun fiind nefropatia indusă de acidul aristolochic din ierburile chinezeşti utilizate pentru reducerea greutăţii corporale. De menţionat

progresia rapidă la insuficienţa renală chiar după oprirea aportului şi riscul asociat pentru neoplazia de uroteliu, care apare foarte probabil în urma inducţiei de mutaţii genetice la nivelul celulelor interstiţiale;

- *toxicitate prin doze cumulative*; un exemplu bun îl reprezintă terapia de lungă durată din psihiatrie cu Litiu care determină pierderea progresivă a funcţiei renale asociată cu nefrita cu dilataţii chistice la nivelul tubilor distali şi colectori. Coexistă deseori diabet insipid nefrogen în relaţie probabil cu sediul degenerescenţei chistice menţionate.

Nefropatia determinată de abuzul de analgetice, nefropatia fenacetinică clasică

Este o nefropatie interstiţială cronică determinată de efectul toxic cumulativ al unui medicament cu efect antialgic – fenacetina.

Farmacocinetica fenacetinei

Fenacetina este metabolizată hepatic în N-acetil-p-aminofenol (acetaminofen sau paracetamol) care este eliminat renal ca atare sau conjugat. Metaboliţii fenacetinei au capacitatea de a se concentra la nivelul medularei renale. Concentraţia la care se ajunge este dependentă de tonicitatea de la nivelul medularei, care la rândul ei depinde de gradul de hidratare. Concentraţia mare de metaboliţi, prin reacţia de oxidare pe care o declanşează, exercită efect citotoxic determinând apoptoza celulelor tubulare.

Consumul necesar pentru exercitarea nefrotoxicităţii este:

- 1g/zi timp de minimum 3 ani pentru iniţierea suferinţei renale;
- 10 kg pe o perioadă medie de 13 ani pentru a determina progresia nefropatiei interstiţiale până la un stadiu avansat.

S-a putut ajunge la consumul exagerat de fenacetină

ca urmare a combinațiilor în care aceasta se găsește inclusă alături de substanțe care determină dependență și abuz.

Patogenia nefropatiei fenacetinice

Afectarea renală progresează în mai multe **etape**:

- începe la nivelul medularei cu necroza parcelară a celulelor interstițiului renal, a celulelor tubulare de la nivelul ansei Henle, necroza vaselor de la nivelul papilei; în această etapă rinichii au dimensiuni normale, nu există afectare corticală;
- prin persistența expunerii toxice, survine scleroza capilară la nivelul medularei externe, afectarea tubulară se extinde la tubii colectori, apar calcificări în zonele de necroză;
- în continuare se produce necroza completă a papilei cu eliminarea sau cu sechestrarea țesutului necrozat; apar cicatrici corticale secundare fibrozei interstițiale, atrofiei tubulare, fibrozei periglomerulare; apare alternanța de zone cicatriceale cu zone hipertrofiate care dau aspectul boselat al rinichiului.

Nefropatia fenacetinică *clasică* este caracterizată de scleroză capilară la nivelul medularei, nefrita interstițială cronică, atrofie corticală, necroză papilară, în sinteză o *nefropatie interstițială cronică cu necroză papilară.*

Diagnosticul nefropatiei fenacetinice

În funcție de stadiul afectării renale, pacientul se poate prezenta cu:

- semne discrete de afectare renală: piurie sterilă, reducerea capacității de concentrare a urinii, acidoză tubulară distală; funcția tubulară proximală este conservată până în stadii avansate;
- deteriorarea lentă a funcției renale în condițiile

persistenţei insultei toxice;

- colică renală alitiazică – consecinţă a necrozei papilare;
- semne de boală renală cronică legate de instalarea anemiei, a hipertensiunii arteriale sau a uremiei;
- semne legate de prezenţa neoplaziilor de uroteliu – cu orice localizare de la vezica urinară până la bazinet, de multe ori multiple, recidivante;

Afectarea renală prin deteriorarea interstiţială cronică se însoţeşte deseori de prezenţa tumorilor uroteliale şi, de asemenea, de coexistenţa afectării digestive determinate de acţiunea aspirinei din combinaţiile ce induc abuzul.

Se conturează astfel un adevărat "sindrom analgezic" care include manifestările mai sus menţionate – nefropatie interstiţială cronică cu necroză papilară, cu asociere frecventă cu neoplazii uroteliale, cu sindrom digestiv. În ceea ce priveşte colica renală alitiazică menţionată, aceasta poate fi determinată fie de necroze papilare repetate, fie de prezenţa de sfaceluri tumorale în căile urinare. În acelaşi context pacientul se poate prezenta cu hematurie macroscopică nonglomerulară, fie concomitentă necrozei papilare, fie prin sângerare la nivelul tumorilor de uroteliu. Ţinând cont de existenţa acestei cauze de colică renală, diagnosticul diferenţial al durerii colicative renale trebuie să includă şi necroza papilară din cadrul nefropatiei fenacetinice.

În ceea ce priveşte anemia, aceasta este deseori mai gravă decât ar fi de aşteptat în raport cu gradul de afectare a funcţiei renale, ca urmare a însumării componentei digestive cu cea renală.

În ceea ce priveşte imagistica, tomografia computerizată este metoda care aduce cele mai multe argumente în favoarea diagnosticului de nefropatie fenacetinică, caracteristicile fiind: dimensiunile mici

ale rinichilor, contur neregulat, calcificări papilare. Acest tablou complet corespunde însă stadiilor tardive ale bolii.

Tratamentul constă în:

- evitarea consumului excesiv ținând cont și de riscul de dependență determinat de compoziția combinațiilor de medicamente antialgice;
- hidratarea corectă în caz de consum și mai ales în caz de abuz, în acest mod reducându-se riscul de exprimare a toxicității;
- terapia chirurgicală a neoplaziei uroteliale;
- tratament conservator / de substituție al bolii renale cronice;
- corecția anemiei, luând în calcul componenta digestivă.

11.3.7. Nefropatia interstițială cronică prin expunere la plumb (Pb)

Intoxicația cronică cu Pb poate fi întâlnită:

- în mediul profesional;
- prin folosirea recipientelor de uz alimentar cu Pb;
- ingestia repetată de vopsele cu Pb (de ex. vopsele de pictură ingerate de copii);
- la cei care locuiesc la marginea căilor de rulaj foarte aglomerate;

Demonstrarea intoxicației *cronice* cu Pb se poate face prin:

- biopsie osoasă cu măsurarea conținutului de Pb la nivelul osului;
- fluorescență X pentru determinarea conținutului în Pb de la nivelul osului;
- testul de mobilizare a Pb cu EDTA – se administrează EDTA intramuscular apoi se

recoltează urina din 24 ore trei zile consecutiv; excreţia cumulativă mai mult de 0,6 mg semnifică intoxicaţie cronică cu Pb. Se foloseşte determinarea cumulativă pentru cele trei zile, pentru că în BRC eliminarea Pb se reduce şi se consideră că în cele trei zile se realizează eliminarea completă a Pb chelat de EDTA.

Plumbul este filtrat glomerular după care este reabsorbit la nivelul tubului proximal unde se acumulează intracelular la nivelul celulei tubulare proximale.

Există diferite **stadii** ale afectării renale prin expunere la Pb:

- iniţial apar incluziuni intranucleare formate din complexe Pb-proteine; leziunea funcţională renală în această etapă este discretă şi constă în alterarea activităţii tubulare în ceea ce priveşte eliminarea acidului uric (hiperuricemie saturnină), +/- aminoacidurie, +/- glicozurie renală;
- expunerea prelungită la Pb, 5-30 ani induce leziuni severe – atrofie tubulară progresivă, fibroză interstiţială.

De regulă pacienţii se prezintă în acest stadiu tardiv cu boală renală cronică asociind:

- sediment urinar sărac, proteinurie discretă (ca în orice nefropatie interstiţială cronică);
- gută;
- hipertensiune arterială;
- ecografic, rinichi egali de dimensiuni reduse fără cicatrice, aspect care poate preta la confuzii cu nefropatia hipertensivă sau cu nefropatia urică; ca regulă la orice pacient cu gută, hiperuricemie şi boală renală cronică trebuie căutată expunerea la Pb.

11.4. NEFRITA INTERSTIŢIALĂ ACUTĂ (NIA)

Este o cauză frecventă de insuficienţă renală acută. Constă în apariţia infiltratului inflamator şi a edemului la nivelul interstiţiului renal, asociate cu o deteriorare rapidă a funcţiei renale.

11.4.1. Epidemiologie

Există câteva date epidemiologice cu valoare orientativă:

- 1-3% din totalul de biopsii renale;
- 15-27% dintre biopsiile efectuate pentru investigarea insuficienţei renale acute.

Incidenţa reală nu este cunoscută pentru că:

- multora dintre pacienţi nu li se efectuează biopsia renală şi se preferă terapia empirică; este vorba în special de pacienţii vârstnici şi fragili care asociază instabilitate hemodinamică, stări infecţioase, degradarea stării cerebrale etc.;
- formele de boală de gravitate medie pot să nu fie diagnosticate pentru că prezenţa bolii nu este detectată, sau pentru că semnele de boală sunt atribuite unei alte cauze de creştere a creatininei decât nefrita interstiţială acută.

11.4.2. Etiologie

Cel mai adesea NIA este determinată de medicamente: între anii 2000-2008, dintre cazurile cu NIA obiectivată bioptic peste 90% s-au dovedit a fi determinate de medicamente. Cele mai frecvente medicamente implicate în etiologia NIA sunt cele enumerate în tabelul 4, însă se poate afirma că orice medicament poate deteremina NIA.

Tabelul 4. Principalele cauze etiologice ale nefritei interstiţiale acute diagnosticate prin biopsie (după Manuel Praga, Kidney International -2010).

Medicamente (> 75% din cazuri)	Antibiotice: ampicilina, cefalosporinele, ciprofloxacina, cloxacilina, methicilina, penicilina, rifampicina, sulfonamidele, vancomicina AINS Altele: alopurinol, aciclovir, famotidina, furosemid, omeprazol, fenitoina
Infecţii (5-10% din cazuri)	Bacterii: ***Brucella***, *Campylobacter*, *E coli*, *Legionella*, *Salmonella*, *Streptococcus*, *Staphilococcus*, *Yersinia* Viruşi: Citomegalovirus, Epstein-Barr, Hantavirus, HIV, Polyomavirus Altele: *Leptospira*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Schistosoma*, *Toxoplasma*
Idiopatice (5 – 10%)	Anticorpi antimembrană bazală tubulară TINU (nefrita interstiţială asociată cu uveita)
Asociate cu boli sistemice (10 -15%)	Sarcoidoză, sdr. Sjögren, Lupus eritematos sistemic

11.4.3. Patogenie

Există următoarele momente importante în patogenia nefritei interstiţiale acute:

- iniţierea procesului inflamator;
- întreţinerea acestui proces cu consecinţe de distrucţie

a interstiţiului şi tubilor;
- fibrogeneza precoce cu instalarea leziunilor ireversibile de fibroză interstiţială şi atrofie tubulară.

11.4.3.1. Iniţierea procesului inflamator se produce datorită prezenţei de structuri antigenice endogene sau exogene.
- *antigene endogene* care pot fi incriminate sunt:
  - proteina Tamm–Horsfall (megalina) localizată la nivelul marginii în perie a epiteliului tubular proximal;
  - proteine din compoziţia membranei bazale tubulare (de ex. o glicoproteină structurală care, odată devenită antigenică, determină apariţia de anticorpi antimembrană bazală tubulară, consecinţa fiind o formă rară de nefrită interstiţială acută, care evoluează cu prezenţa de anticorpi circulanţi antimembrană bazală tubulară).
- *antigenele exogene* sunt cel mai frecvent implicate în instalarea nefritei interstiţiale acute. Acestea sunt
  - fie molecule din compoziţia medicamentelor (cel mai frecvent)
  - fie antigene microbiene.

11.4.3.2. Mecanismul imunologic prin care se realizează agresiunea tubulointerstiţială este dovedit de:
- coexistenţa manifestărilor extrarenale de tip reacţii de hipersensibilitate;
- efectele renale şi extrarenale independente de doză;
- reinstalarea bolii la repetarea expunerii.

Molecula din medicament sau antigenul microbian se fixează la nivelul epiteliului tubular normal şi funcţionează ca o haptenă faţă de care se declanşează reacţia imună care agresează structura de suport, respectiv membrana bazală tubulară.

Faptul că dintre toţi indivizii expuşi la acţiunea unui medicament sau agent infecţios, numai unii declanşează nefrita interstiţială acută, arată că la ceilalţi există o contrabalansare prin intermediul limfocitelor T supresoare. Insuficienţa acestui mecanism de contrabalansare este probabil determinată genetic, şi determină susceptibilitatea la instalarea nefritei interstiţiale acute.

Imunitatea celulară are rol esenţial în instalarea şi evoluţia acestei boli. Imunofluorescenţa efectuată la pacienţii cu nefrită interstiţială acută este negativă, cu două excepţii – cea determinată de Ac antimembrană bazală tubulară şi cea indusă de meticilină. Aceasta demonstrează că imunitatea prin anticorpi este rar implicată.

Infiltratul inflamator interstiţial din nefrita interstiţială acută este constituit din limfocite T şi macrofage. Acestea reprezintă o importantă sursă de citokine care induc creşterea producţiei de matrice extracelulară, numărul de fibroblaste, recrutarea de noi celule inflamatorii, inclusiv eozinofile şi activarea acestora.

11.4.3.3. Fibrogeneza

O caracteristică foarte importantă a inflamaţiei din nefrita interstiţială acută, este fibroza precoce. Fibrogeneza este iniţiată şi se exprimă în interval foarte scurt, de regulă în 7 zile de la debutul inflamaţiei interstiţiale, şi se soldează cu fibroză interstiţială şi atrofie tubulară. Precocitatea tratamentului este astfel de maximă importanţă pentru prognosticul funcţiei renale.

11.4.4. Morfopatologie

În microscopia optică, glomerulii şi vasele nu prezintă modificări. La nivelul interstiţiului modificările

caracteristice sunt edemul şi *infiltratul inflamator celular* difuz sau parcelar. Infiltratul interstiţial este format în special din: limfocite (cel mai frecvent CD4b), macrofage, eozinofile, plasmocite. Pot fi găsite de asemenea *granuloame* interstiţiale: în sarcoidoză, tuberculoză, în alte infecţii, dar şi în NIA indusă de unele medicamente.

Imunofluorescenţa este negativă la cei mai mulţi pacienţi cu NIA, dar uneori se pot găsi depozite de IgG sau complement de-a lungul membranei bazale tubulare. Depozitele lineare de IgG indică prezenţa afectării renale prin anticorpi antimembrană bazală tubulară.

Microscopia electronică relevă de regulă leziuni nespecifice. În nefrita interstiţială acută indusă de AINS care evoluează cu sindrom nefrotic asociat, se poate observa şi afectare podocitară concomitentă. Leziuni de fibroză pot fi găsite deja după 7-10 zile de la iniţierea procesului inflamator şi acestea progresează spre fibroză avansată şi atrofie tubulară dacă nu se recurge rapid la oprirea medicamentului incriminat sau dacă nu se instituie şi terapia cu PDN.

11.4.5. Diagnostic

La pacienţii cu nefrită interstiţială acută indusă de medicamente, perioada medie dintre momentul în care se administrează medicamentul implicat şi momentul în care apar manifestările renale este de 10 zile. Acest interval liber poate însă varia de la o zi (în cazul unor antibiotice) la câteva luni (pentru AINS).

Manifestarea renală de la care porneşte diagnosticul de NIA constă în creşterea bruscă a creatininei plasmatice. Pentru orice degradare acută a funcţiei renale la un pacient aflat sub tratament medicamentos, trebuie considerată ca posibilitate NIA. O sugestie clinică importantă în ceea ce priveşte

această formă de insuficienţă renală acută, este asocierea cu manifestări extrarenale caracteristice alergiei: febra (de regulă redusă), erupţie cutanată maculopapuloasă, artralgii, manifestări digestive (ex. diaree) – vezi tabelul 5.

Tabelul 5. Manifestări clinice şi paraclinice la pacienţii cu NIA.

Manifestare	Procent
Insuficientă renală acută	100%
Necesitatea substituţiei renale	40%
Artralgii	45%
Febră	36%
Erupţie cutanată	22%
Eozinofilie (> 500E/mm^3)	35%
Hematuria microscopică	67%
Hematuria macroscopică	5%
Leucociturie	82%
Proteinuria nonnefrotică	93%
Proteinurie nefrotică	2,5%
Sindrom nefrotic	0,8%

Paraclinic se poate înregistra leucocitoză, eozinofilie. Există şi NIA indusă de medicamente – deci prin mecanism de hipersensibilizare, care evoluează fără eozinofilie, de exemplu NIA indusă de AINS. Absenţa modificării hematologice nu trebuie să inducă în eroare şi să determine negarea diagnosticului corect. În descrierea veche a NIA era inclusă ca obligatorie în expresia clinică aşa zisa *triadă diagnostică* - febra, erupţia cutanată, eozinofilia. De fapt, doar puţini pacienţi (sub 10-15%) se prezintă cu aceste simptome, în special cei cu alergie la meticilină, context de la care a plecat descrierea primelor cazuri diagnosticate cu NIA în urmă cu mulţi ani. Între timp, capacitatea de recunoaştere a acestei boli a evoluat, acceptându-se variabilitatea de expresie

clinică şi paraclinică, criteriile de diagnostic s-au modificat şi permit în prezent identificarea mult mai corectă a acestei forme de insuficienţă renală acută.

Hematuria macroscopică poate fi întâlnită însă rareori. Hematuria microscopică se întâlneşte la 2/3 dintre pacienţii cu NIA şi se deosebeşte de hematuria glomerulară prin absenţa hematiilor dismorfe şi a cilindrilor hematici.

O manifestare foarte frecventă este *leucociturie* adesea însoţită de cilindri leucocitari. Prezenţa piuriei sterile (leucociturie cu examen microbiologic al urinii negativ) conturează caracterul de sediment urinar activ.

Eozinofiluria nu s-a dovedit foarte utilă diagnosticului, deşi iniţial i se acorda un rol diagnostic important.

Proteinuria este frecvent întâlnită în NIA, la nivel de proteinurie tubulară – proteinurie moderată nonnefrotică. În NIA indusă de AINS se poate asocia protenurie nefrotică, însă aceasta este o eventualitate rară.

În **nefrita interstiţială acută asociată bolilor infecţioase**, tabloul clinic dominant este cel al suferinţei de bază.

În **nefrita interstiţială acută idiopatică** (sindromul TINU) este caracteristică asocierea cu uveita anterioară bilaterală, care precede, evoluează concomitent sau urmează evoluţia nefritei interstiţiale acute.

O entitate nouă de NIA este cea asociată pancreatitei acute autoimune. Caracteristic pentru aceasta este prezenţa de infiltrat celular cu mononucleare IgG4 pozitive la nivelul interstiţiului renal.

Merită menţionată o posibilă capcană diagnostică – o altă afecţiune ce evoluează cu eozinofilie, afectare renală acută, manifestări cutanate. Este boala ateroembolică renală care trebuie inclusă în diagnosticul diferenţial cu NIA, în special la vârstnic.

De menţionat de asemenea faptul că un număr semnificativ de pacienţi cu nefrită interstiţială acută

indusă de medicamente poate ajunge la necesitatea de substituţie renală.

11.4.6. Tratament

11.4.6.1. Tratamentul NIA determinată de medicamente

Tratamentul conservator

Ca pentru oricare altă formă de IRA ţinta terapeutică este recuperarea funcţiei renale.

În legătură cu capacitatea de recuperare şi prognosticul pacientului cu NIA s-a demonstrat că:

- nu se corelează cu durata expunerii la drogul toxic;
- se corelează cu aspectul morfopatologic; infiltratul inflamator difuz prezent şi caracterul extensiv al fibrozei în momentul diagnosticului conferă prognostic negativ, infiltratul inflamator parcelar conferă în schimb un prognostic bun;
- se corelează cu identificarea corectă a drogului responsabil de NIA; uneori agresiunea asupra rinichiului continuă pentru că nu se poate stabili cu exactitate drogul incriminat, fie pentru că este greu de ales în contextul stării grave a pacientului cu polimedicaţie, fie pentru că pacientul nu declară automedicaţia; aceasta din urmă se regăseşte în special în cazul medicaţiei naturiste care poate crea confuzie prin necunoaşterea sau nerecunoaşterea capacităţii sale nefrotoxice;
- se corelează cu calitatea tratamentului; studiile vechi efectuate pe loturile iniţiale de pacienţi cu NIA, în special indusă de meticilină, erau optimiste din punct de vedere al recuperării funcţiei renale doar după întreruperea drogului încriminat; pe măsură ce etiologia s-a diversificat, diagnosticul s-a îmbunătăţit, numărul de cazuri studiate şi durata de urmărire a pacienţilor au

crescut, s-a demonstrat că un procent semnificativ (30-70%) nu recuperează complet disfuncția renală dacă nu se recurge și la un alt demers terapeutic, respectiv tratamentul antiinflamator/ imunosupresor;

Tratamentul cu antiinflamator steroidian

Acest tratament nu este încă bine cuantificat pentru NIA, însă indicația de a-l folosi câștigă teren și se conturează de asemenea indicația de a-l folosi precoce – în prima săptămână de la diagnostic, și întreruperea medicamentului responsabil.

În favoarea acestei opțiuni terapeutice și a utilității instituirii ei precoce sunt următoarele:

- există studii care demonstrează limpede evoluția mai bună a cazurilor cu nefrită interstițială acută indusă de medicamente sub corticoterapie;
- există uneori evoluție dramatic favorabilă odată cu instituirea terapiei cu cortizon cu reinstalarea rapidă a diurezei și reducerea rapidă a creatininei plasmatice;
- fibroza în NIA determinată de alergia la medicamente se instalează precoce; trecerea de la infiltrat inflamator la fibroză este deseori evidentă în prima săptămână de tratament conservator, de după întreruperea medicamentului toxic;
- infiltratul interstițial celular răspunde prin remisiune la doze mari de cortizon în timp ce fibroza este ireversibilă;
- există studii care sugerează că terapia cu cortizon instituită *precoce* previne riscul de instalare a bolii renale cronice; în acest fel se tinde la dispariția perioadei libere în care după întreruperea drogului se urmărea evoluția spontană a funcției renale; se consideră că lăsând să se deruleze această perioadă de verificare, se întârzie instituirea corticoterapiei, ceea ce poate înrăutăți prognosticul.

Date fiind aceste caracteristici și având drept scop înlăturarea infiltratului inflamator celular, protocolul

logic de corticoterapie constă în a începe cu doze mari de cortizon şi de a continua pe perioadă scurtă de timp:

- Metilprednisolon puls 250mg/puls, 1 puls/zi, 3 zile consecutiv, urmat de
- PDN 0,5-1mg /kg/zi cu reducere treptată a dozei pe parcursul a 4-6 săptămâni.

Acest protocol se soldează rareori cu efecte secundare importante.

Tratamentul altor forme de NIA

Antinflamatorul steroidian este indicat şi în:

- TINU;
- NIA din cadrul bolilor sistemice;
- în NIA asociată pancreatitei autoimune.

În **NIA cu anticorpi antimembrană bazală tubulară** se indică plasmafereza şi tratament cu ciclofosfamidă.

În **NIA idiopatică** rezistentă la steroizi se pot folosi ca alternative: ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolatul de mofetil

11.4.7. Concluzii

- NIA este o cauză frecventă de insuficienţă renală acută;
- cel mai frecvent NIA este indusă medicamentos; cel mai adesea este implicat AINS;
- mecanismul patogenic cel mai frecvent implicat este răspunsul imun mediat celular;
- cel mai important gest terapeutic este înlăturarea medicamentului nefrotoxic;
- o proporţie semnificativă dintre pacienţi (30-70%) nu recuperează complet funcţia renală, din cauza tendinţei la fibrozare rapidă a infiltratului interstiţial celular; introducerea precoce în tratament a antiinflamatorului steroidian – în primele 7 zile de la diagnostic – îmbunătăţeşte considerabil prognosticul.

CAPITOLUL 12

LITIAZA RENO-URINARĂ

12.1. EPIDEMIOLOGIE

Incidența litiazei renale este raportată în creştere, cu valori variind între 116 şi 900 persoane la 100.000.

Prevalența litiazei renale creşte odată cu vârsta populației analizate, valoarea maximă fiind descrisă între 40 şi 49 de ani. Raportul bărbați:femei este în prezent de 3:1, iar incidența litiazei în funcție de rasă descrie o frecvență mai mare în rândul populației caucaziene.

12.2. FACTORI DE RISC AI LITOGENEZEI

- **Factori genetici/familiali**: cistinuria (maladie cu transmitere autosomal recesivă), acidoza tubulară renală distală (tip 1), hiperoxaluria congenitală, litiaza urică familială;
- **Factori alimentari şi dietetici**: consum excesiv de sare, de proteine de origine animală, de oxalați (nuci, spanac, alimente bogate in vitamina C) sau consum scăzut de lichide;
- **Factori ocupaționali sau recreaționali**: mediu de lucru cu temperaturi crescute, exerciții fizice cu durată prelungită (de ex. – maraton);
- **Antecedente medicale sau chirurgicale**: istoric de calculi, boala Crohn, intervenții chirugicale

pe intestin sau by-pass ileo-colonic, gută, sarcoidoză, hiperparatiroidism, imobilizări prelungite (politraumă, etc.);

- **Factori medicamentoşi**: consum cronic de suplimente de Ca, de inhibitori de anhidrază carbonică (terapie glaucom), de vit. D, de suplimente de bicarbonat sau citrat;
- **Staza urinară**: favorizată de malformaţii urinare sau tumori.
- **Factori bacteriologici**: germeni ce secretă urează (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*). Determină apariţia litiazei de fosfat amoniaco-magnezian (struvit).

12.3. DIAGNOSTICUL LITIAZEI URINARE

12.3.1. Diagnosticul clinic

Acuzele clinice ale pacientului cu litiază apar în contextul deplasării calculului din pelvisul renal în ureter provocând colica renală (vezi subcapitolul *„Tratamentul colicii nefretice"*).

Principalele acuze clinice ale pacientului cu litiază sunt:

- *Durerea* –de intensitate mare, insuportabilă şi având caracter colicativ. Localizare lombară, la nivelul unghiului costovertebral, iradiind spre flanc, abdomen inferior şi organe genitale externe, odată cu deplasarea calculului pe ureter. Evoluează în crize paroxistice, cu ameliorări pasagere, şi durează în medie între 20 şi 60 de minute.
- *Hematuria* – macroscopică sau microscopică, apare după colica nefretică, poate fi prezentă şi la pacienţi asimptomatici. Absenţa hematuriei nu exclude diagnosticul de litiază.

- *Manifestări digestive:* greață, vărsături, meteorism abdominal.
- *Manifestări urinare:* polakiurie, disurie – anuria semnalează instalarea obstrucției complete a ureterului pe rinichiul unic (chirurgical, congenital sau funcțional) sau a obstrucției bilaterale a ureterelor. Prezența anuriei impune intervenție urologică de urgență prin realizarea cateterismului ureteral sau a nefrostomiei percutanate.
- *Febra* – prezentă în cazul infecției de tract urinar asociate.

12.3.2. Diagnosticul imagistic şi de laborator

Ecografia renală descrie imagini hiperreflectogene cu formă ovalară, de diferite dimensiuni şi însoțite de con de umbră posterior, prezente în cel puțin două secțiuni perpendiculare. Este utilizată de primă intenție pentru: a evalua prezența hidronefrozei, a distensiei ureterale, sau în evaluarea femeilor însărcinate. Limitele metodei: imposibilitatea vizualizării calculilor mai mici de 5 mm sau a calculilor ureterali lombari inferiori, lombari şi pelvini până aproape de joncțiunea uretero-vezicală.

Radiografia reno-vezicală simplă este utilă pentru a obține informații despre dimensiunea, forma şi localizarea calculului.

Calculii de oxalat de Ca (aproximativ 85% dintre toți calculii renali) sunt radioopaci, în timp ce calculii de acid uric şi cistină sunt radiotransparenți. Limitele metodei: nu detectează calculii radiotransparenți şi nu detectează obstrucția.

Urografia intravenoasă are sensibilitate şi specificitate mai mare decât radiografia renală simplă.

Urografia nu trebuie făcută în colică sau imediat

după, deoarece se va obține imaginea clasică de "rinichi alb", certificând obstrucția, dar neidentificând sediul ei.

Tomografia computerizată spirală fără utilizarea de substanță de contrast poate detecta într-un timp foarte scurt (10 minute) atât localizarea calculului, cât și prezența sau absența obstrucției.

Diagnosticul de laborator – vezi tabelul 1.

12.3.3. Diagnosticul diferențial

12.3.3.1. Diagnosticul diferențial al colicii renale

Principalele cauze posibile sunt:

- obstrucții endoluminale: cheaguri (după puncție biopsie renală, tumori renale parenchimatoase sau de uroteliu), emboli tumorali, necroză papilară;
- compresiune extrinsecă: obstrucție infundibulară (îngustarea tijei caliceale), maladia joncțiunii pielo-ureterale, fibroza retroperitoneală, stenoze ovariene (posttraumatice);
- dureri de cauză musculoscheletală: lombosciatică, traumatisme, zona zoster;
- dureri de cauză abdominală: colecistită acută, ulcer duodenal, apendicită acută, diverticulită, ocluzie intestinală;
- dureri de cauză cardiovasculară: anevrism de aortă abdominală, infarct miocardic acut, infarct enteromezenteric, infarct renal;
- dureri de cauză obstetricală: sarcină ectopică, torsiunea ovariană, salpingită acută.

Tabelul 1. Analize de laborator utile în evaluarea litiazei urinare recurente.

Analize determinate	Valori normale	Scop
Teste sangvine		
Calciu	8,8-10,3 mg/dl	Dg hiperparatiroi-dismului primar, aportului crescut de vit. D, sarcoidoză
Fosfor	2,5-5,0 mg/dl	Dg hiperparatiroi-dismului primar
Creatinina serică	0,6-1,2 mg/dl	Dg BCR
Bicarbonat	20-28 mmol/l	Dg acidozei tubulare distale
Clor	95-105 mmol/l	Dg acidozei tubulare distale
Potasiu	3,5-4,8 mmol/l	Dg acidozei tubulare distale, dezechilibre alimentare, afecțiuni gastrointestinale

Teste urinare (urina colectată în 24 ore)		
Volum	> 1,5 litri/zi	Decelarea cauzei litiazei prin volum scăzut
Calciu	<300 mg/zi bărbați <250 mg/zi femei	Decelarea hipercalciuriei
Oxalat	<40 mg/zi	Decelarea hiperoxaluriei
pH	5,8-6,2	Calcularea SS, dg acidozei tubulare distale
Fosfor	500-1500 mg/zi	Calcularea SS
Citrat	>450 mg/zi bărbați >550 mg/zi femei	Decelarea nivelului scăzut de citrat şi dg acidozei tubulare distale
Acid uric	<800 mg/zi bărbați <750 mg/zi femei	Decelarea uricozuriei drept cauză a litiazei; calcularea SS
Sodiu	50-150 mmoli/zi	Sfat dietetic
Potasiu	20-100 mmoli/zi	Identificarea utilizării de săruri de potasiu; calculul SS

Magneziu	50-150 mg/zi	Decelarea malabsorbției
Sulfat	20-80 mmoli/zi	Calcularea SS
Creatinina	20-24 mg/kg/zi bărbați 15-19 mg/kg/zi femei	
Alte teste screening		
Cistina urinară	Negativ	Decelarea cistinuriei
Analiza biochimică a calculului		Clasificare și adaptare tratament
Calculul SS		
Oxalat de calciu	6-10	Adaptarea tratamentului
Fosfat de calciu	0,5-2	Adaptarea tratamentului

12.3.3.2. Diagnosticul diferenţial al hematuriei macroscopice

Cauzele de hematurie macroscopică sunt: tumorile renale maligne sau benigne, tumorile de uroteliu superior, tumorile vezicale, pielonefrita acută, cistita acută hemoragică, tuberculoza urinară, rinichiul polichistic, contuziile renale şi vezicale.

12.4. COMPLICAŢIILE LITIAZEI

12.4.1. Complicaţii obstructive:

- *(uretero)hidronefroza* evoluează progresiv până la ocuparea completă a parenchimului renal şi, în absenţa tratamentului, duce la compromiterea ireversibilă a nefronilor afectaţi;
- *anuria obstructivă* –determinată de prezenţa unui obstacol pe rinichi unic funcţional, congenital, chirurgical sau, mai rar, obstrucţie simultană bilaterală.

12.4.2. Complicaţii infecţioase:

- *pielonefrita acută* – este o complicaţie frecventă a litiazei.
- *hidronefroza infectată (uropionefroza)* –caracterizată prin prezenţa colecţiilor purulente la nivelul paranchimului renal, rinichi de dimensiuni crescute sau normale, structura modificată, dar cu urini limpezi. Reprezintă o urgenţă urologică, fiind necesar drenajul percutan sau inserţia unei sonde ureterale „JJ".

12.4.3. Complicaţii degenerative:

Boala cronică de rinichi secundară nefropatiei obstructive litiazice apare atunci când obstrucţia este bilaterală, pe rinichi unic funcţional sau chirurgical. Deteriorarea funcţiei renale este lentă şi poate duce la stadiul final al bolii cronice de rinchi după ani de zile.

12.5. TRATAMENTUL LITIAZEI

12.5.1. Litiaza calcică

Aportul crescut de lichide (cura hidrică) –modificarea concentraţiei factorilor promotori ai litogenezei poate preveni recurenţa litiazei. Nivelul optim al aportului hidric trebuie să fie mai mare de 2 l/zi.

Modificarea dietei – pacienţii cu nivel crescut al calciului urinar şi litiază calcică trebuie să reducă alimentele bogate în sare şi proteine de origine animală. Alte modificări ale dietei se impun în funcţie de analiza urinii pe 24 h.

Terapie medicamentoasă – este indicată la pacienţii cu litiază recurentă.

Diureticele tiazidice sunt utilizate deoarece pot coborî excreţia urinară a Ca cu până la 150 mg/zi şi reduc rata recurenţei cu până la 90%. În mod uzual, se începe cu 25 mg/zi de Hidroclorotiazidă, fiind crescută ulterior până la 50-100 mg/zi. Se recomandă determinarea nivelului seric al K, din cauza riscului de apariţie a hipoK.

Allopurinolul este utilizat pentru tratarea litiazei calcice cu hiperuricozurie (100-300 mg/zi). Allopurinolul poate scădea rata recurenței litiezei cu până la 80%, în cazul hiperuricozuriei izolate.

Pentru o evaluare completă a posibilităților terapeutice în litiaza calcică vezi și tabelul 2.

12.5.2. Litiaza urică

Alcalinizarea urinii este principala măsură terapeutică indicată în acest caz, având drept țintă obținerea unui pH urinar de 6,5 sau mai mare.

Măsurile de modificare a dietei care se impun în scopul prevenției recurenței sunt:

- scăderea consumului de carne de porc, pui sau fructe de mare; pentru scăderea producției de acid uric;
- creșterea consumului de fructe și legume, pentru a crește pH-ul urinar;
- scăderea în greutate.

12.5.3. Cistinuria

Tiopronina și Penicilinamina sunt utilizate datorită creșterii solubilității cistinei. Alcalinizarea urinii ajută în terapia de prevenție, dar nu este suficientă.

Măsuri dietetice: reducerea consumului de sare și proteine de origine animală.

12.5.4. Calculi de infecție

Prevenția recurenței litiazei de struvit constă în eliminarea completă a calculului inițial și prevenția infecțiilor de tract urinar.

Tabelul 2. Recomandări terapeutice pentru prevenția recurenței litiazei urinare.

Terapie	Mecanism de acțiune	Doză	Criterii de selecție	Complicații/ Precauții
Aport crescut de lichide	↓SS prin diluția urinii	Adecvată pentru a menține volumul urinar > 2 litri/zi	Toți pacienții; posibil singurul tratament indicat la cei cu un singur episod de litiază	De evitat lichidele conținând cantități crescute de sare sau carbohidrați
Dieta	↓ SS prin ↓ eliminării de Ca și oxalat; menține densitatea minerală osoasă, previne hiperoxaluria	Sodiul < 100 mmol/zi, proteine< 0,8 -1 g de proteină de origine animală /kg/zi; oxalatul < 100 mg/zi, Ca 800-1000 mg/zi.	pacienții cu hipercalciurie sau hiperuricozurie;	Complianță scăzută la tratament; De evitat suplimentele de Ca

Diuretic de tip tiazidic	↓ SS prin descreşterea excreției de Ca	Indapamidă 1,25-2,5 mg/zi; hidroclorotiazidă 12,5-25 mg de două ori/zi	Pacienți cu hipercalciurie; poate fi utilă la anumiți pacienți cu normocalciurie	HipoK, hTA , alergie şi fotosensibilitate
Citrat de potasiu	↓ SS prin fixarea Ca; inhibă creşterea cristalelor de Ca	10-20 mmol de 2 sau 3 ori pe zi	Pacienți cu hipocitraturie	Necesară monitorizarea pH-ului urinar şi a SS
Allopurinolul	↓ concentrația urinară de acid uric, îmbunătățind solubilitatea sărurilor de Ca	100-300 mg/zi	Pacienți cu hiperuricozurie şi litiază calcică	Alergie

12.5.5. Tratamentul colicii nefretice

Majoritatea pacienților pot fi tratați conservator cu medicație antalgică maximală până la eliminarea calculului, dacă acesta este de mici dimensiuni (3-4 mm).

Terapia de urgență în colica renală constă în **medicația antalgică**. Antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS) și analgezicele de tip opioid au eficiență clinică similară în atenuarea durerii. Medicamentele cele mai utilizate în practică sunt: Ketorol® (Ketorolac) fiole de 30 mg, 1-4 f/zi intramuscular sau intravenos, Dynastat® (Parecoxib) fiole de 20-40 de mg la 6-12 h, fără a se depăși doza de 80 mg/zi, Xefo Rapid® (Lornoxicamum) comprimate de 8 mg, 1-2 cpr/zi.

AINS trebuie evitate la pacienții cu istoric de BCR sau deshidratare severă, deoarece intervin în mecanismul autoreglării de la nivelul rinichiului și determină insuficiență renală acută. În aceste situații se preferă utilizarea opioidelor (Tramadol®, Morfină, Mialgin®, etc.).

Al doilea obiectiv terapeutic în colica renală este facilitarea eliminării calculului sau **tratamentul de expulzie**. Majoritatea calculilor cu dimensiuni mai mici de 4 mm în diametru se vor elimina spontan. Pentru calculi mai mari de 4 mm în diametru posibitatea eliminării scade progresiv odată cu creșterea în diametru, fiind improbabilă când calculul este mai mare de 7 mm. Calculii ureterali, situați proximal pe ureterul lombar, nu se elimină decât foarte rar spontan.

Clasele de medicamente utilizate în terapia de expulzie sunt: blocantele de canale de Calciu (Nifedipin), alfa blocantele (Tamsulosin-Omnic®) și corticosteroizii.

Efectuarea ESWL în urgență pentru calculii radioopaci de mici dimensiuni, situați pe ureter, s-a dovedit eficace (în măsura în care reperajul a fost posibil!).

Administrarea de lichide în colica renală este o măsura terapeutică controversată, recomandarea actuală

fiind de a nu se perfuza pacientul în timpul colicii renale.

12.5.6. Tratamentul urologic

Litotriția extracorporeală (ESWL): utilizează undele de șoc pentru a fragmenta calculul.

Nefrolitotomia percutanată (NLP): constă în introducerea percutanată, în rinichi, a unui nefroscop prin intermediul căruia calculii vor fi dezintegrați și apoi fragmentele extrase. NLP este eficientă în cazul calculilor mari sau coraliformi (peste 2,5-3 cm), calculi de struvit sau cistină, litiaza multiplă localizată în bazinet.

CAPITOLUL 13

INFECŢIILE TRACTULUI URINAR

13.1. DEFINIŢIE

Infecţiile tractului urinar (ITU) reprezintă situaţii patologice caracterizate prin pătrunderea şi multiplicarea bacteriilor în tractul urinar, manifestate prin bacteriurie. Colonizarea microbiană a urinii poate fi asimptomatică sau simptomatică. În absenţa infecţiei, tractul urinar este steril, cu excepţia 1/3 externă a uretrei la femei. Infecţia poate atinge uretra, vezica urinară, ureterele, bazinetul, papilele, calicele şi interstiţiul renal, dar şi structurile adiacente (fascia perineală, prostata, epididimul). Germenii cei mai frecvent implicaţi sunt bacteriile, mai rar virusuri, levuri, ciuperci.

Diagnosticul de infecţie urinară este documentat prin:

- examenul citobacteriologic al urinii (ECBU);
- bandelete reactive.

Pentru un *examen citobacteriologic corect,* trebuie respectate condiţiile de prelevare:

- toaleta corectă a zonei perineale;
- recoltarea urinii din mijlocul jetului urinar;
- recoltarea din prima urină de dimineaţă care este mai concentrată (dacă proba este recoltată în cursul zilei, se recomandă ca subiectul să încerce să nu urineze şi să nu bea timp de patru ore înainte de prelevare);
- proba de urină va fi transportată rapid la laborator

(dacă nu este posibil, urina va fi conservată la frigider la 4°C).

Examenul bacteriologic oferă date privind:

- *citologia*: leucocite şi hematii pe ml sau pe mm^3 ;
- *bacteriologia*: identificarea şi numărul de germeni pe ml; această identificare este cuplată cu antibiograma.

O *infecţie urinară* este definită, după ECBU, prin *asocierea unei leucocituri* $>10^4$ */ml* (sau $10/mm^3$) cu *bacteriurie de* $> 10^5$ *UFC* (unităţi formatoare de colonii). Leucocituria este practic totdeauna prezentă în caz de infecţie urinară. *Leucocituria* poate fi prezentă în absenţa germenilor în următoarele situaţii:

- *cu infecţie*: germeni particulari (tuberculoză, *Chlamidia*, *Mycoplasma*), prostatita acută, infecţii decapitate prin antibioterapie prealabilă;
- *fără infecţie*: contaminare urinară prin secreţie vaginală, nefropatii interstiţiale cronice, tumori uroteliale, inflamaţii vezicale (calculi, radioterapie pelvină), neovezică ileală.

Bacteriuria semnificativă se defineşte prin prezenţa a peste 10^5 unităţi formatoare de colonii (UFC)/ml urină ale unui singur bacil gram-negativ. O bacteriurie joasă, cuprinsă între 10^2 - 10^5 UFC/ml, semnifică contaminarea urinii, dar se interpretează ca ITU în condiţiile: (1) asocierii bacteriuriei joase cu piurie şi simptome clinice sugestive, (2) a bacteriuriei peste 10^3 UFC/ml ale unui singur bacil gram-negativ la un bărbat simptomatic, (3) a identificării *Staphilococcus saprophiticus* în orice cantitate la femei, (4) recoltării urinii la purtătorii de catetere – peste10^2 UFC/ml indiferent de numărul şi tipul de microorganisme, (5) recoltării urinii prin aspiraţie suprapubiană – prezenţa UFC în orice cantitate, indiferent de numărul şi tipul de microorganisme.

Diagnosticul de infecţie urinară prin *bandelete reactive* oferă informaţii privind:

- esteraza leucocitară care dovedeşte prezenţa leucocitelor; pragul de sensibilitate este de 10^4 leucocite/ml;
- nitriţii sunt martorii prezenţei bacteriilor capabile de a transforma nitraţii în nitriţi (în special enterobacteriaceele);
- anumiţi germeni sunt lipsiţi de nitrase-reductaza (coci gram +, *Pseudomonas*);
- bandeletele reactive au o sensibilitate de 90% şi o specificitate de 70%;
- un rezultat negativ este de obicei suficient pentru a exclude o infecţie urinară, exceptând situaţiile când simptomele sunt evocatoare;
- un rezultat pozitiv trebuie să fie confirmat prin ECBU, exceptând cazurile de cistită acută la femeie între 15-35 ani.

13.2. INCIDENŢĂ

ITU reprezintă o patologie foarte frecventă, în special la femeie, la care se estimează că o proporţie de 30% vor avea cel puţin un episod de infecţie urinară în cursul vieţii.

13.3. CLASIFICARE

13.3.1. ITU necomplicate

- La pacienţi fără anomalii funcţionale sau anatomice ale tractului urinar (tract urinar normal), cu funcţie renală normală, în absenţa manevrelor instrumentale sau a intervenţiilor chirurgicale urologice recente;
- Apar mai frecvent la femei între 18-40 ani, cu o

incidență mai crescută în decada a 2[a] și a 3[a] de viață și sunt rare la bărbați;
- Germenele cel mai frecvent implicat este *Escherichia Coli* (70-95%); alți germeni implicați sunt: *Staphilococcus Saprophiticus* (25%), *Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterobacter.*

13.3.2. ITU complicate

- La pacienții cu tulburări anatomice, funcționale (ex. reflux vezico-ureteral, nefropatie de reflux) sau obstructive (ex. calculi etc.) ale tractului urinar (tract urinar anormal) sau la pacienți cu deficiențe în apărarea gazdei: diabet zaharat, insuficiență renală, sarcină, imunosupresie, transplant, neutropenie;
- Apar mai frecvent la extremele de vârstă (nou-născuți sau copii cu anomalii anatomice ale tractului urinar, vârstnici peste 60 ani, în special bărbați cu patologie obstructivă prostatică și instrumentări urologice);
- Germenele cel mai frecvent implicat este *Escherichia Coli*; alți germeni implicați sunt *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Staphilococcus aureus.*

13.3.3. ITU joase

Bacteriuria asimptomatică
Cistita
Uretrita
Prostatita acută și cronică

13.3.4. ITU înalte

Pielonefrita acută
Urosepsis

Abcesele nefretice şi perinefretice

13.3.5. În funcţie de gradul de severitate

Cistita (CI)– grad de severitate 1
Pielonefrita uşoară sau moderată (PN)– grad de severitate 2
Pielonefrita severă (pielonefrita cu intoleranţă digestivă: greaţă, vărsături) – grad de severitate 3
Urosepsis (US) *uşor, moderat, sever* – grad de severitate 4, 5 6.
US – sepsis cu punct de plecare de la nivelul tractului urogenital
US 4

- Temperatura > 38°C sau < 36°C
- Frecvenţa cardiacă > 90 / min
- Frecvenţa respiratorie > 20 respiraţii/min sau PaCO2 < 32mmHg (< 4,3kPa)
- Globule albe > 12 000 / mm^3 sau < 4 000 / mm^3 sau ≥10% forme imature
- Cu sau fără simptome de CI sau PN

US 5

- La fel ca US-4, dar asociat cu disfuncţie de organe, hipoperfuzie (hipoperfuzia sau anomaliile de perfuzie nu sunt limitate la acidoza lactică, oligurie sau alterarea acută a statusului mental) sau hipotensiune (tensiunea arterială sistolică < 90mmHg sau o reducere cu > 40mmHg faţă de valoarea de bază în absenţa altor cauze de hipotensiune).

US 6 (şocul septic)

- La fel ca US-4 sau US-5, dar cu hipotensiune persistentă după repleţie adecvată de fluide, tulburări de perfuzie (nu sunt limitate la acidoza lactică, oligurie sau alterarea acută a statusului mental).
- Pacienţii care sunt trataţi cu agenţi inotropi sau vasopresori pot să nu fie hipotensivi la momentul la care anomaliile de perfuzie sunt măsurate.

13.4. ETIOPATOGENIE

13.4.1. Sursa de infecţie

Sursa de infecţie este reprezentată de flora fecală. La femei germenii patogeni din intestinul gros colonizează vestibulul vaginal, pătrund în uretră, infecţia propagându-se pe cale ascendentă.

13.4.2. Calea de invazie bacteriană poate fi:

Ascendentă
Calea ascendentă este cea mai frecventă, rezervorul de infecţie fiind tractul digestiv, iar germenele cel mai implicat fiind *E. Coli* (95% ITU). Etapele transmiterii infecţiei sunt: colonizarea uretrei, pătrunderea şi multiplicarea germenilor în vezica urinară, iar prin depăşirea mecanismelor de apărare locală, refluxul vezico-ureteral şi intrarenal, propagarea infecţiei la uretere, bazinet, interstiţiu renal.

La femei ITU este favorizată de uretra scurtă, de actul sexual prin efectul mecanic de introducere a germenilor în vezică, folosirea contraceptivelor spermicide locale care alterează mediul vaginal.

La bărbaţi ITU este mai rară datorită uretrei mai lungi, colonizării mai reduse a regiunii periuretrale, mediu local mai uscat, şi a prezenţei substanţelor bactericide în secreţia prostatică.

Hematogenă
Calea hematogenă este mai rară, rezervorul de infecţie fiind un focar ORL, dentar, cutanat, prostatic etc., iar germenii implicaţi fiind stafilococii alb şi auriu, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*. Parenchimul renal este mai întâi colonizat cu germeni, ulterior producându-se infectarea secundară a urinii.

13.4.3. Adeziunea bacteriană

Adeziunea bacteriană se referă la capacitatea germenilor de a adera la mucoase şi la celulele uroteliale, colonizând astfel intestinul şi apoi perineul, uretra, vezica urinară, sistemul pielo-caliceal şi interstiţiul renal. Aderarea se face prin intermediul sistemelor de adeziune (ex. pilii sau fimbriile), realizându-se o legătură ireversibilă între adezinele bacteriene şi receptorii celulelor epiteliale.

13.4.4. Factorii de virulenţă bacteriană care influenţează infecţia

- ***E.Coli*** este germenele cel mai frecvent incriminat în apariţia ITU.
  Antigenele O (somatic) şi K (flagelar) conferă virulenţă şi uropatogenitate tulpinilor de *E. Coli*. *E.Coli* aderă la uroteliu (la nivelul receptorilor specifici) prin intermediul adezinelor situate pe vârfurile pililor sau fimbriile ce proemină pe suprafaţa bacteriană. Tulpinile cu pili "P" se ataşează la suprafaţa mucoasei gazdei, se sustrag de la legarea de către polimorfonucleare neutrofile, şi prezintă cele mai importante caractere de adeziune şi virulenţă. Produc pielonefrita şi asociat favorizează apariţia bacteriemiei. Tulpinile bacteriene prezintă şi alte componente uropatogene: **hemolizine** ce induc formarea de pori în membranele celulare, **aerobactina** - proteina ce permite captarea fierului din mediu necesar bacteriei, rezistenţa la acţiunea bactericidă a plasmei. Hemolizina favorizează inflamaţia cu efect citolitic pe celula renală; prin hemoliză se eliberează Fe care este captat de aerobactina ce favorizează creşterea bacteriană.
- ***Proteus mirabilis*** – au fimbrii manozo–rezistente:

secretă urează, hemolizina cu efect toxic pentru celulele tubului contort proximal şi proteaza care distruge IgA.

- ***Klebsiella pneumoniae*** – are fimbrii manozo–sensibile, secretă aerobactina rezistentă la serul uman.
- ***Streptococcus faecalis*** – aderă la uroteliu, trece în sânge, se multiplică, aderă la endocard (se complică cu endocardita).
- ***Staphylococcus saprophyticus*** – aderă la uroteliu prin intermediul unui reziduu lactozaminic.

13.4.5. Factorii de apărare ai tractului urinar

- Fluxul urinar care realizează un efect de spălare a tractului urinar;
- Flora periuretrală saprofită ce se opune dezvoltării bacteriilor patogene;
- pH-ul vaginal acid;
- Secreţia prostatică cu acţiune bactericidă;
- pH-ul urinar acid, anumite substanţe din urină (imunoglobuline IgG, IgA, lizozim, concentraţie de uree crescută, acizi organici);
- Proteina Tamm-Horsfall;
- Celulele epiteliale, polinucleare;
- Valvele vezico-ureterale;
- Mecanismele imune umorale şi celulare.

13.4.6. Factori care ţin de gazdă şi influenţează infecţia

Sensibilitatea mai mare a medularei pentru infecţie este motivată de:

- amoniacul are acţiune anticomplement;
- fluxul sanguin medular redus;
- hipertonia interferă reacţia antigen anticorp,

influenţează mobilizarea granulocitelor, multiplicarea bacteriană, efectul bactericid al serului.

Tabelul 1. Factori predispozanţi pentru pielonefrită.

obstrucţia tractului urinar cu stază urinară secundară	deficite imunitare
refluxul vezicoureteral şi intrarenal	constipaţia
sarcina	reducerea ingestiei de lichide
diabetul zaharat	micţiuni rare
manevre la nivelul tractului urinar	prostatita cronică
activitatea sexuală	homosexualitatea

Răspunsul imun

Rinichiul produce local anticorpi (cele mai imunogene sunt antigenele O şi K). Imunoglobulinele produse la nivel renal au efect protector pentru infecţia ascendentă şi hematogenă. Mecanismele autoimune în pielonefrită ar explica perpetuarea leziunilor renale în absenţa bacteriilor (agresiune bacteriană → eliberare de componente celulare tubulare în circulaţie → răspuns imun → anticorpi). Infiltratul mononuclear din PNC sugerează o reacţie imună mediată celular (reacţie de hipersensibilitate întârziată).

13.5. FORME CLINICE

13.5.1. Cistita acută

13.5.1.1. Manifestări clinice:

- dureri micţionale, de tip arsură, exacerbate la sfîrşitul micţiunii;
- polakiurie diurnă sau nocturnă;

- dureri suprapubiene;
- tenesme vezicale, disurie;
- usturimi micționale;
- urini tulburi (piurie), uneori rău mirositoare;
- urini hipercrome (hematurie inițială sau terminală).

13.5.1.2. Date biologice:

- examenul urinii – leucociturie, hematurie
- bacteriurie semnificativă (> 10^5 UFC/ml, sau > 10^2 (10^3) UFC/ml în prezența piuriei și a simptomelor sugestive). În primoinfecția urinară, în ITU contactată în afara mediului spitalicesc nu este necesară urocultura. În ITU complicată, ITU recidivante, ITU contractate în mediul spitalicesc este necesară urocultura
- bandeleta urinară poate fi utilă pentru un diagnostic rapid:
  - determinarea esterazei leucocitare are o sensibilitate și specificitate bune pentru prezicerea unei leucociturii sau a unei bacteriurii semnificative (mai puțin sensibilă decât examenul microscopic);
  - determinarea nitriților (are o sensibilitate și specificitate înalte pentru detectarea prezenței enterobacteriilor ce convertesc nitrații la nitriți, dacă acestea se găsesc în concentrație de ≥ 10^5/ml).

13.5.1.3. Diagnosticul diferențial se face cu:

- vaginite;
- uretrite - boli cu transmitere sexuală (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonoreae*, infecția cu virus herpes simplu);
- prostatite;
- sindromul uretral (sindromul cistitic, în absența unei bacteriurii semnificative, poate fi determinat de *Chlamydia trachomatis*);

- pielonefrita acută.

Când cistitele survin cu un ritm de peste patru episoade pe an se impune un bilanţ: ECBU, ecografie vezicală pentru cercetarea unei anomalii care să favorizeze infecţia (tumoră, calcul, reziduu post micţional, mai ales la femeia vârstnică); *cistoscopia*, mai ales în caz de hematurie, permite descoperirea unei tumori, suspectarea unei tuberculoze.

13.5.1.4. Tratament:

Măsuri profilactice (se aplică în special în cazul infecţiilor recidivante):

- tratarea afecţiunilor ginecologice;
- igiena corporală şi vestimentară (lenjeria de corp curată);
- toaleta regiunii perineale;
- micţiune postcoitum, cu efect eficient de spălare;
- hidratare suficientă;
- combaterea constipaţiei;
- la femeile predispuse la episoade recurente de cistită, măsurile constau în:
  - creme antiseptice locale în aria periuretrală înaintea actului sexual;
  - profilaxia antimicrobiană cu doze mici după obţinerea sterilizării urinii: administrarea zilnică sau de 3ori/săptămână de trimetoprim 100mg, trimetoprim sulfametoxazol 1 tb (480 mg/zi), nitrofurantoin 100 mg/zi;
  - la femeile cu infecţii recidivante după actul sexual – aceleaşi recomandări după contactul sexual;
  - la femeile în postmenopauză cu cistite: estrogeni intravaginal.

Tratamentul curativ al primoinfecţiei tractului urinar

Obiective:

- suprimarea simptomatologiei;
- vindecarea completă a infecţiei, fără a selecţiona

germeni mutanți rezistenți și fără accidente terapeutice;
- prevenirea sau tratarea complicațiilor.

Mijloace nespecifice:
- hidratare corespunzătoare (administrare de lichide în cantitate mare circa 3l /zi), care contribuie la epurarea germenilor (prin efect de spălare);
- băi de șezut decongestionante;
- antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu: Diclofenac 100mg/zi);
- antalgice (de exemplu: No-Spa® 120 mg/zi)

Tratamentul etiologic: chimioterapice sau antibiotice

Calitățile chimioterapicului / antibioticului ideal:
- să aibă un spectru antibacterian cât mai larg;
- sa realizeze o concentrație urinară cât mai mare;
- să poată fi administrat în puține prize zilnice;
- să fie bine tolerat și să nu aibă efecte toxice;
- raport cost/eficiență satisfăcător.

Exemple: cotrimoxazol, fluorochinolone (norfloxacin, ciprofloxacin), aminopenicilinele (amoxicilina, ampicilina, augmentin), cefalosporinele (cefaclor, cefalexine).

Scheme de administrare:
- ***doza unică*** prezintă riscul apariției recurențelor (cotrimoxazol 480 mg 4 cp; norfloxacin 800 mg; ciprofloxacin 500 mg)
- schema de ***3-5 zile*** – cea mai frecvent utilizată: (cotrimoxazol – 480mg/12 ore; nitrofurantoin – 100 mg x 4 ori/zi; norfloxacin – 400 mg/12 ore; ciprofloxacin - 250 mg/12 ore; augmentin – 625 mg / 12 ore)
- schema de ***7-10 zile*** nu oferă beneficii suplimentare.

Controlul bacteriologic
În primoinfecţiile tractului urinar contractate *în afara mediului spitalicesc*, controlul se poate face prin sumarul de urină sau cu bandeleta reactivă. Nu este necesară efectuarea uroculturii. Dacă pacienta este asimptomatică nu este necesar controlul de rutină al sterilizării urinii după terminarea tratamentului. În infecţiile contractate *în mediul spitalicesc* şi *în infecţiile recidivante* se face urocultura înaintea începerii tratamentului, se adaptează ulterior tratamentul în funcţie de antibiogramă, iar controlul sterilizării urinii se efectuează prin urocultură după terminarea tratamentului. În caz de reapariţie a infecţiei la mai puţin de două săptămâni de la terminarea tratamentului, se ia în considerare faptul că agentul infecţios nu este sensibil la medicamentul administrat şi se reiniţiază tratamentul cu un alt antibiotic timp de 7 zile.

13.5.2. Infecţiile recurente

Infecţiile recurente (3 sau mai multe episoade simptomatice de ITU /an) pot apare în condiţiile persistenţei focarului de infecţie în organism cu acelaşi germen (insuficient tratat) sau în condiţiile reinfecţiei exogene, în absenţa unei anomalii anatomice sau urologice.

Particularităţi:

Infecţia recurentă după o cură de tratament de 3 zile trebuie tratată 7-10 zile cu unul din medicamentele amintite.

În caz de reapariţie a infecţiei la mai puţin de două săptămâni de la terminarea tratamentului, se ia în considerare faptul că agentul infecţios nu este sensibil la medicamentul administrat şi se reiniţiază tratamentul cu un alt antibiotic timp de 7 zile.

Infecţiile recurente la femei necesită profilaxie continuă sau profilaxie postcoitală cu nitrofurantoin

(50-100 mg) sau cotrimoxazol (480 mg/zi) sau o flurochinolonă: norfloxacin 400mg sau ciprofloxacin 250 mg(1 tb) la culcare 3-7 zile/săptămână, timp de câteva luni.

Infecțiile recurente la femeile în postmenopauză impun şi tratamentul de substituție cu estrogeni, local sau oral, care refac mucoasa atrofiată cu reapariția lactobacililor vaginali, cu scăderea pH-ului local şi a colonizării vaginale cu enterobacteriacee.

13.5.3. Pielonefrita acută (PNA)

13.5.3.1. Definiție:

Inflamația microbiană a bazinetului asociată cu invadarea interstițiului renal.

13.5.3.2. Clasificare:

- PNA necomplicată (survine la o femeie tânără fără sarcină, aparent sănătoasă);
- PNA complicată (survine la o femeie gravidă sau la femei şi bărbați cu antecedente urologice, imunosupresați, transplantați, diabetici, insuficienți renali etc.).

13.5.3.3. Manifestări clinice:

- sindromul infecțios (febră, frisoane, transpirații, cefalee, greață, vărsături, stare de rău);
- semne de afectare a tractului urinar superior: dureri lombare (uni sau bilaterale), uneori colicative; sindrom cistitic (usturimi micționale, polakiurie, urini tulburi);
- examenul obiectiv: sensibilitate la palparea lojelor renale, manevra Giordano pozitivă, puncte ureterale superior şi mijlociu dureroase, punctele costo-musculare şi costo-vertebrale dureroase; durerea poate lipsi, mai ales la diabetici (neuropatie vegetativă), la etilicii denutriți şi la transplantați.

13.5.3.4. Date biologice:

- sindrom inflamator: leucocitoză cu neutrofilie, valori crescute ale VSH, fibrinogenului, α_2 globulinelor, proteinei C reactive;
- sumar de urină patologic:
  - leucociturie/piurie + cilindri leucocitari (prezența acestora atestă originea renală a leucociturieiei);
  - hematurie (inferioară leucociturieiei);
  - proteinurie (sub 1g/24 ore).
- urocultură pozitivă (>100 000 germeni/ml);
- hemoculturile trebuiesc efectuate sistematic. Germenele cel mai frecvent întâlnit în pielonefritele comunitare, complicate sau nu, este *E. coli* (75% din cazuri), urmat de enterobacterii (*Proteus, Klebsiella, Enterobacter*) şi stafilococi. Pielonefritele acute nosocomiale sunt provocate în principal de *Pseudomonas aeruginosa* şi enterobacterii rezistente;
- cercetarea funcției renale: creatinina serică poate fi crescută (semn de gravitate).

13.5.3.5. Date anatomo-patologice:

- Nefrită interstițială acută: infiltrat interstițial cu polimorfomononucleare neutrofile; edem interstițial.

13.5.3.6. Explorări complementare:

Ecografia renală (uneori computertomografia renală) este absolut necesară pentru excluderea unei anomalii urologice).

13.5.3.7. Diagnosticul pozitiv se face pe baza datelor clinice, biologice şi a explorărilor complementare.

13.5.3.8. Diagnosticul diferențial

În absența sindromului cistitic - cu alte boli febrile extrarenale:

- septicemii;
- amigdalită acută;
- pneumonie bazală;
- meningită.

În prezența sindromului dureros abdominal și a sindromului febril ce domină simptomatologia - cu afecțiuni ce evoluează cu simptome dureroase abdominale:

- apendicita;
- sarcina ectopică;
- ruptura de chist ovarian;
- boala inflamatorie pelvină;
- diverticulita.

În prezența sindromului cistitic ce domină simptomatologia clinică - cu

- infecțiile urinare joase.

13.5.3.9. Tratament:

Se poate face în ambulator sau în spital.

Internarea pacientei/pacientului cu pielonefrită acută se face în următoarele situații: necesitatea tratamentului parenteral (intoleranță digestivă), PNA complicată cu evoluție imprevizibilă și cu posibilitatea apariției complicațiilor, lipsă de complianță la terapia cu antibiotice.

Măsuri generale

- repaus la pat – în perioada febrilă;
- căldură locală în regiunea lombară;
- hidratare corectă (>2000 ml/24 ore);
- reglarea tranzitului intestinal;
- alcalinizarea urinilor (bicarbonat de sodiu p.o.): favorizează activitatea antibioticelor de tip aminoglicozide sau macrolide.

Tratament etiologic: antibiotice

Se începe imediat după recoltarea uroculturii

(± hemoculturi). Iniţial empiric, ulterior se adaptează după antibiogramă. Se folosesc antibiotice cu spectru larg, în doză bactericidă, cu o concentrare mare în urină şi cu o difuziune tisulară bună (în special în medulară) care se vor administra parenteral sau pe cale orală în formele cu toleranţă digestivă.

În *formele uşoare şi moderate*, cu toleranţă digestivă bună, contractate în afara mediului spitalicesc, terapia se poate face pe cale orală, timp de 10 - 14 zile.

Recomandări pentru terapia antimicrobiană empirică în pielonefritele acute necomplicate la femeile în premenopauză

Terapia orală în PN uşoare şi moderate

Fluorochinolonele administrate 7-10 zile pot fi recomandate ca primă linie de terapie dacă rezsitenţa la *E.coli* este sub 10%. Dacă se creşte doza de fluorochinolone, durata tratamentului poate fi redusă la 5 zile.

Cefalosporinele de generaţia a 3 a pot fi utilizate ca alternative, studiile demonstrând o eficacitate clinică comparative cu fluorochinolonele, nu şi microbiologică.

Din cauza creşterii rezistenţei *E. coli* peste 10 %, cotrimoxazolul nu este indicat pentru terapia empirică, ci doar dacă agentul patogen este sensibil.

În situaţiile în care se cunoaşte că rezistenţa la fluorochinolone este crescută sau că există tulpini E. coli producătoare de beta-lactamază (peste 10%) terapia iniţială cu un aminoglicozid sau carbapeneme poate fi luată în considerare până la obţinerea antibiogramei când se va lua în considerarea terapia orală.

Terapia parenterală iniţială în PN severe:

În caz de intoleranţă digestivă (greaţă, vărsături) pot fi utilizate unul din următoarele antibiotice: fluorochinolone parenteral dacă rezistenţa la *E. coli* este sub 10%, cefalosporine de generaţia a 3a dacă rezistenţa la *E.coli* producătoare de beta lactamază

este sub 10%, aminopeniciline cu inhibitor de beta lactamază în caz de sensibilitate cunoscută la agenți patogeni gram pozitivi, aminoglicozide sau carbapeneme dacă rezistența la flurochinolone sau/și tulpini *E.coli* producători de beta lactamază peste 10%.

În *formele severe* terapia se face în spital, pe cale parenterală și se preferă biterapia: asocierea ampicilină / betalactamine cu chinolone sau aminopeniciline cu aminoglicozide.

După cedarea febrei, tratamentul parenteral este continuat cu tratamentul oral, durata tratamentului fiind de 14 zile în infecțiile necomplicate și de 2-6 săptămâni în cele complicate.

După sterilizarea urinilor, urocultura de control se va face la 7, 14, 30 zile și apoi lunar, timp de 6 luni. Uroculturile negative permit afirmarea vindecării. Dacă după 14 zile de tratament corect nu avem rezultate bune, trebuie cercetați cu atenție eventualii factori favorizanți.

13.5.3.10. Controlul bacteriologic:

La pacienții asimptomatici controlul de rutină al sterilizării urinii prin bandeleta urinară sau urocultură nu este necesar.

La femeile la care simptomele de pielonefrită nu se ameliorează în 3 zile, sau reapar în mai puțin de două săptămâni, se repetă urocultura, și se ia în considerare ecografia renală sau computertomografia.

La pacienții fără anomalii urologice și fără sterilizarea urinii, se ia în considerare faptul că agentul patogen nu este sensibil la antibioticul utilizat, și se inițiază tratamentul cu un alt antibiotic timp de 14 zile.

Recăderile cu același germene impun reconsiderarea diagnosticului de PN necomplicată.

13.5.3.11. Evoluție:

PNA necomplicată are o evoluție favorabilă, răspunde la tratamentul corect efectuat în peste 90% din cazuri.

13.5.3.12. Complicaţii:

- pionefrita (abcesul renal);
- perinefrita supurată (flegmonul perinefretic);
- necroza papilară (colică renală, hematurie, bacteriurie, eliminare de sfaceluri în urină);
- septicemie;
- insuficienţa renală acută.

13.5.4. ITU în sarcină

Infecţiile urinare la femeia gravidă au unele *particularităţi*:

- este patologia cea mai frecventă în sarcină (3-10% din femeile gravide);
- risc crescut de pielonefrită acută (la femeia gravidă, aproximativ 25% din infecţiile urinare joase netratate se complică cu pielonefrită acută);
- posibilitatea apariţiei complicaţiilor obstetricale:
  - riscul de prematuritate este crescut la femeia a cărei sarcină se complică cu infecţii urinare;
  - hipotrofia fetală este mai frecventă în caz de infecţii rebele la tratament;
  - pielonefrita acută cu sindrom septicemic poate fi responsabilă de moartea in utero.

  Factorii favorizanţi ai ITU sunt:
- factori hormonali – progesteronul şi estrogenii:
  - *progesteronul* scade tonusul fibrelor musculare netede, în particular peristaltismul ureterelor ducând la dilatarea bazinetelor şi ureterelor – hidronefroza gravidică. *Estrogenii* favorizează hiperemia trigonului vezical şi aderenţa germenilor la nivelul celulelor epiteliale ale tractului urinar.
- factori mecanici:
  - odată cu dezvoltarea sarcinii, uterul gravid exercită o compresie asupra vezicii şi a ureterelor,

mai importantă pe partea dreaptă, iar împingerea vezicii spre abdomen de către uterul gravid poate explica golirea incompletă în timpul micțiunii sau refluxul vezico-ureteral, care este mai semnificativ în trimestrul trei de sarcină.

- factori fizico-chimici:
  - urina gravidică are o concentrație crescută de acizi aminați și zaharuri, este alcalină, favorizând dezvoltarea germenilor.
- Factori nespecifici:
  - activitatea sexuală, igiena deficitară, anomalii de tract urinar, etc.

Forme clinice:

- bacteriuria semnificativă;
- cistita acută;
- pielonefrita acută.

Bacteriuria semnificativă la o gravidă asimptomatică este definită prin prezența > 10^5 UFC/ml același germene la două determinări, iar la o gravidă simptomatică > 10^3 UFC/ml

Screening-ul bacteriuriei la gravide se face în timpul primului trimestru de sarcină. În plus, controlul urinei prin bandeletă reactivă și ECBU va fi sporit la femeia diabetică sau în caz de antecedente de infecție urinară. Bacteriuria asimptomatică detectată în sarcină trebuie eradicată cu terapie antimicrobiană (3 zile). Tratamentul bacteriuriei asimptomatice previne într-o proporție destul de mare (80%) PNA gravidică. Controlul sterilizării urinii se face prin urocultură după terminarea tratamentului.

Cistita este mai frecventă în trimestrul II de sarcină, răspunde destul de bine la tratament (aceleași antibiotice ca în bacteriuria semnificativă, durata tratamentului 3 zile), iar vindecarea acesteia va fi controlată prin urocultură la 1 săptămână de la

sfârşitul tratamentului. Bacteriuria persistentă va fi tratată. Reapariţia infecţiei după terminarea tratamentului impune efectuarea unei antibiograme corecte pentru alegerea celui mai bun antibiotic la care germenul să fie sensibil (se schimbă antibioticul), profilaxie continuă sau după actul sexual (nitrofurantoin 50-100 mg sau cefalexin 250-500 mg zilnic sau după actul sexual), cercetarea unei afecţiuni urologice concomitente, terapie prelungită cu antibiotice 7-10 zile. Apariţia unei infecţii la distanţă, cu alt germene, impune terapia specifică conform antibiogramei.

Pielonefrita acută apare în special în lunile a 5-a şi a 9-a, putând îmbrăca un tablou clinic tipic sau oligosimptomatic.

Tratamentul ITU la gravide se face energic deoarece ele comportă un dublu risc: pentru mamă risc de septicemie, coagulare intravasculară diseminată, ruptură prematură de membrane, pielonefrită cronică, insuficienţă renală cronică, iar pentru făt hipotrofie fetală, moarte în uter, moarte neonatală, infecţie neonatală, naştere prematură. Se vor administra antibiotice cu menţiunea că vor fi evitate drogurile ce pot afecta fătul (nu se vor administra chinolone, aminoglicozide, cotrimoxazol). Când nu dispunem de rezultatele antibiogramei, se pot utiliza aminopenicilinele, cu sau fără inhibitor de beta-lactamază, dar, ţinând cont de rezistenţa actuală a *E. coli*, se preferă o cefalosporină (se evită generaţia 1 dată fiind rezistenţa la această clasă). În caz de alergie la cefalosporină se poate recurge la nitrofurantoin (mai puţin în ultima lună de sarcină). În caz de obstrucţie urinară cu hidronefroză se impune dezobstrucţia prin montarea unei sonde JJ ureterale. În unele cazuri este necesară întreruperea sarcinii.

Durata tratamentului în PNA este de 14 zile. În condiţiile în care se asociază şi alţi factori de risc, durata tratamentului se poate prelungi. Tratamentul iniţial în PNA se va face totdeauna în mediu spitalicesc

pe cale parenterală cu o cefalosporină de generația a 3a, continuat ulterior cu un antibiotic per os. Supravegherea tratamentului se face prin ECBU la 48-72 ore după debutul tratamentului, la o săptămînă după oprirea tratamentului, apoi o dată pe lună până la naştere.

13.5.5. ITU la pacienţii cu diabet zaharat

Bacteriuria asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat nu conduce la complicații, ceea ce face ca screeningul şi tratamentul să nu fie garantate.

Alegerea agentului antimicrobian se face la fel ca pentru pacienții nediabetici.

Nu se alege de primă intenție trimetoprim-sulfametoxazol din cauza rezistenței crescute a celor mai mulţi uropatogeni la acest chimioterapic şi a riscului de hipoglicemie.

Durata tratamentului ITU este mai lungă decât la pacienții nediabetici, dar încă nu se ştie clar care ar fi durata optimă.

13.5.6. ITU la femeile în postmenopauză

Factorii de risc pentru ITU la femeile în postmenopauză sunt: prezența sondei urinare, vaginita atrofică, incontinența, cistocelul, prezența rezidului vezical, ITU înainte de menopauză, statusul non-secretor.

Tratamentul cistitei şi pielonefritei acute este la fel ca la femeile în premenopauză.

Bacteriuria asimptomatică la femeile în vârstă nu trebuie tratată cu antibiotice.

Alegerea antibioticului optim, doza şi durata tratamentului la femeile vârstnice sunt similare cu cele recomandate la femeile mai tinere în postmenopauză.

Tratamentul profilactic: estrogeni intravaginal (restaurează flora vaginală, scad pH şi numărul de bacteriurii asimptomatice şi simptomatice, dar rezultatele sunt contradictorii), metode alternative ca

afinele (conţin proantocianidina ce poate sa prevină colonizarea *E.coli* în mucoasa vaginală şi scade frecvenţa bacteriuriei), lactobacili probiotici pot să ajute dar nu sunt suficiente, profilaxie antimicrobiană la fel ca la femeile în premenopauză în cazul prezenţei unor factori de risc ca obstrucţie, vezică neurologică.

Terapia cu estrogeni pe cale orală la femeile tinere în postmenopauză are, pe lângă avantajul prevenirii ITU, evitarea simptomelor menopauzei, prevenirea osteoporozei, prevenirea cardiopatiei ischemice. Terapia cu estrogeni intravaginal la femeile cu vârsta peste 60 ani are şi avantajul îmbunătăţirii simptomelor legate de vaginita atrofică şi îmbunătăţirea incontinenţei. Contraindicaţiile absolute ale administrării de estrogeni sunt carcinomul endometrial, cancerul de sân, boala trombo-embolică, boala hepatică. Contraindicaţiile relative: HTA, DZ.

13.5.7. ITU la pacienţii cu boli renale

13.5.7.1. ITU la pacienţii cu boală polichistică

Cei mai frecvenţi germeni implicaţi în infecţiile urinare ale pacienţilor cu ADPKD sunt enterobacteriaceele (*E.coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas spp*). Computertomografia, chiar RMN sunt optime pentru evaluarea pacientului febril cu ADPKD, pentru detecţia chiştilor renali, a pionefrozei şi abceselor perinefretice. La pacienţii cu boală polichistică ITU joase (cistite, uretrite) se tratează la fel ca la pacienţii cu tract urinar normal. ITU înalte trebuie diferenţiate: pionefroza, PNA, infecţia de chist renal.

Antibioticele liposolubile (fluorochinolonele) sunt de primă intenţie în infecţiile chiştilor renali. Cefalosporinele, gentamicina şi ampicilina, care sunt ades utilizate pentru tratamentul pielonefritei, nu au efect asupra chiştilor renali. De multe ori aceşti pacienţi pot să răspundă la administrarea de

trimetoprim-sulfametoxazol şi cloramfenicol, dacă nu răspund la chinolone. Durata tratamentului antibiotic este de 4-8 săptămâni. Uneori se poate lua în considerare drenajul percutan al chiştilor renali.

Nefrectomia (unilaterală, bilaterală) este luată în discuţie în eventualitatea unui transplant, în cazul germenilor multirezistenţi, în cazul asocierii litiazei renale la care nu se poate interveni prin alte metode.

13.5.7.2. ITU la pacienţii cu boală cronică de rinichi (BCR)

La pacienţii cu BCR uşoară (RFG 60-89 ml/min/ 1.73m^2) sau moderată (RFG 30-59 ml/min/1.73m^2) (fără oligurie) şi cu tract urinar normal, ITU joasă (cistita) poate fi clasată ca ITU „necomplicată" deoarece acest tip de infecţie nu are impact asupra funcţiei renale.

PNA la pacienţii cu BCR terminală dializaţi (RFG < 15 ml/min/1.73m^2) sau în predializă (RFG 30-15 ml/min/1,73m^2) sau cu anomalii de tract urinar (obstrucţie, reflux, boală polichistică, urolitiază, diabet dezechilibrat), sunt considerate „complicate" deoarece aceşti pacienţi pot să dezvolte urosepsis sever sau progresia BCR.

Diagnosticul şi alegerea antibioticului se fac la fel ca şi la pacienţii fără insuficienţă renală. Se evită antibioticele nefrotoxice. Ajustarea dozelor este necesară la pacienţii cu BCR care nu sunt dializaţi şi la cei care sunt dializaţi (HD sau DP). Durata tratamentului antibiotic la pacienţii cu BCR std 4, 5 şi dializaţi trebuie să fie mai mare comparativ cu cei fără insuficienţă renală, dar nu se cunoaşte exact durata optimă.

Bacteriuria asimptomatică se tratează doar la pacienţii ce primesc imunosupresoare, deoarece infecţia poate creşte rata de progresie a bolii renale.

În cazul recăderilor frecvente, se iau în considerare creşterea duratei tratamentului antibiotic sau terapia antimicrobiană pe termen lung. Uneori poate fi luată în discuţie şi nefrectomia (+ ureterectomia).

Tabelul 2. Recomandări pentru terapia antimicrobiană în infecțiile urinare

CISTITA ACUTĂ NECOMPLICATĂ		
Substanța	**Doza zilnică**	**Durata**
fosfomycin trometamol	3000 mg doză unică	1 zi
nitrofurantoin	50-100 mg la 6 ore	5-7 zile
nitrofurantoin MC	100 mg la 12 ore	5-7 zile
pivmecillinam	400 mg la 12 ore	3 zile
pivmecillinam	200 mg la 12 ore	7 zile
Alternative:		
ciprofloxacin	250 mg la 12 ore	3 zile
levofloxacin	250 mg	3 zile
norfloxacin	400 mg la 12 ore	3 zile
ofloxacin	200 mg la 12 ore	3 zile
cefpodoxime proxetil	100 mg la 12 ore	3 zile
Dacă rezistența germenilor la antibiotice este cunoscută (rezistența la E. coli < 20%)		
TMP-SMZ (trimetoprim-sulfametoxazol)	160/800 mg la 12 ore	3 zile
trimetoprim	200 mg la 12 ore	5 zile

PIELONEFRITA ACUTĂ NECOMPLICATĂ		
ciprofloxacin	500-750 mg la 12 ore	7-10 zile
levofloxacin	250-500 mg/zi	7-10 zile
levofloxacin	750 mg/zi	5 zile
cefpodoxime proxetil	200 mg la 12 ore	10 zile
ceftibuten	400 mg /zi	10 zile
Alternative		
TMP-SMZ	160/800 mg la 12 ore	14 zile
Amoxiclav	0.5/0.125 g la 8 ore	14 zile
PIELONEFRITA ACUTĂ COMPLICATĂ (tratament parenteral)		
ciprofloxacin	400 mg la 12 ore	Se continuă cu tratament p.o. până la 4-6 săpt.
levofloxacin	250-500-750 mg/zi	idem
Alternative		
cefotaxime	2 g la 8 ore	idem
ceftriaxone	1-2 g/zi	idem
ceftazidime	1-2 g la 8 ore	idem
cefepime	1-2 g la 12 ore	idem
AmoxiClav	1,5 g la 8 ore	idem

piperacillin/ tazobactam	2,5-4,5 g la 8 ore	idem
gentamicin	5 mg/kg /zi	idem
amikacin	15 mg/kg /zi	idem
ertapenem	1 g /zi	idem
imipenem/cilastatin	0,5/0,5 g la 8 ore	idem
meropenem	1 g la 8 ore	idem
doripenem	0,5 g la 8 ore	idem
Formele severe		
trimetoprim-sulfametoxazol	160-800 mg/12 ore	idem
ciprofloxacin	200-400 mg/12 ore	idem
ofloxacin	200-400 mg/12 ore	idem
ampicilina	1g/6 ore	idem
ceftriaxone	1g/12 ore	idem
cefazolin	1g/8 ore	idem
gentamicina	1mg/kg corp/8 ore (dar este nefro şi ototoxică)	idem
tobramicina	1mg/kg corp/8 ore (risc mai mic de nefrotoxicitate)	idem
netilmicina	2mg/kg corp/12 ore (risc mai mic	idem

	de nefrotoxicitate)	
amikacina	7,5 mg/kg/12 ore	idem
imipenem – cilasten	250-500 mg/8 ore	idem
aztreonam	1g/24 ore	idem
SARCINA		
Tratamentul bacteriuriei asimptomatice		
Substanța	**Doza zilnică**	**Comentarii**
nitrofurantoin (Macrobid®)	100 mg la12 ore 5-7 zile	interzis în deficiența în G6P
amoxicilină	500 mg la 22 ore 3-7 zile	rezistență crescută
amoxicilină/clavulanat	500 mg la 12 ore 3-7 zile	
cefalexin (Keflex®)	500 mg la 12 ore 3-7 zile	rezistență crescută
fosfomicin	3 g doza unică	
Tratamentul pielonefritei		
ceftriaxone	1-2g i.v. sau i.m./24 ore	
aztreonam	1g i.v. la 8-12 ore	
piperacillin-tazobactam	3,375-4,5g i.v. la 6 ore	
cefepime	1g i.v. la12 ore	
imipenem-cilastatin	500 mg i.v. la6 ore	

ampicilină + gentamicină (risc de ototoxicitate, această schemă se administrează doar dacă nu avem alternative)	2g i.v. la 6 ore + 3-5mg/kg/zi i.v. în 3 doze

Tabelul 3. Agenții antimicrobieni. Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.
(vezi și Anexa II)

Medicament	**Doza uzuală**	**Adaptarea dozei (% din doza uzuală) (bazat pe RFG ml/min/1,73m²)**		
		>50	**50-10**	**<10**
Ciprofloxacin	400 mg i.v. 500 - 750 mg Po la 12 ore	100%	50-75%	50%
Levofloxacin	250 - 750 mg / / 24 ore	100%	500 - 750 mg doza inițială, 250-750 mg/24 ore ulterior	500 mg doza inițială, 250-500mg/48 ore ulterior

Gatifloxacin	400 mg / 24 ore	100%	400 mg doza inițială, apoi 200 mg /zi	400 mg doza inițială, apoi 200 mg /zi
Amoxicillin	250 - 500 la 8 ore	la 8 ore	la 8 ore	La 24 ore
Ampicillin/ Sulbactam	1-2 g ampicilina și 0,5-1g Sulbactam la 6-8 ore	100% (RFG >30)	la 12 ore (RFG 15 - 29)	la 24 ore (RFG 5 - 14)
Cefaclor	250- 500 mg la 8 ore	100%	50 - 100%	50%
Cefmandole	0,5-1 g la 4-8 ore	la 6 ore	la 6 - 8 ore	la 8 - 12 ore
Cefazolidine	0,25-2 g la 6 ore	la 8 ore	la 12 ore	50% la 24 – 48 ore
Cefotaxime	1 -2 g la 6 - 12 ore	la 6 ore	la 12 ore	la 24 ore sau 50%
Cefixime	200 mg la 12 ore	100%	75%	50%
Trimethoprim	100mg la 12 ore	la 12 ore	la 12 ore (RFG >30%); la 18 ore (RFG 10 -30%)	la 24 ore

Tabelul 4. Antibiotice dializabile (HD).

Eliminate	**Partial eliminate**	**Nu sunt eliminate**
Ampicilina	Chinolone	Meticilina
Cefalosporine	Cotrimoxazol	Teicoplanina
Aminoglicozide		
Trimetoprim		

CAPITOLUL 14

BOLILE GENETICE RENALE

I. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ CU TRANSMITERE AUTOSOMAL DOMINANTĂ (ADPKD)

14.1.1. Definiţie, trăsături de bază ale ADPKD

ADPKD este o boală genetică, monogenică cu transmitere autosomal dominantă cu grad înalt de penetrabilitate. Este o boală sistemică ce evoluează cu manifestări renale, manifestări extrarenale şi cu mare variabilitate de expresie fenotipică.

14.1.2. Epidemiologie

ADPKD este:

- cea mai frecventă boală genetică cu transmitere monogenică cu potenţial letal;
- cea mai frecventă boală genetică ce determină polichistoză renală;
- răspândită uniform în toată lumea şi la toate rasele, egal la ambele sexe.

Prevalenţa raportată este între 1:400-1:1000 locuitori; 4-5% dintre pacienţii care necesită dializă sau transplant sunt cu ADPKD.

14.1.3. Genetică, biologie moleculară

ADPKD fiind o boală genetică cu transmitere dominantă şi penetranţă aproape completă, 50% dintre descendenţii *posibili* moştenind defectul. Variabilitatea fenotipică este explicată de o importantă heterogenitate genetică generată de mai multe elemente:

- faptul că nu există o singură genă responsabilă de apariţia ADPKD, ci cel puţin două, posibil mai multe;
- genele identificate sunt PKD1 şi PKD2. PKD1 este localizată pe cromozomul 16p13.3 şi este responsabilă de aproximativ 85% dintre cazurile cu ADPKD, iar PKD2 este localizată pe cromozomul 4p21 şi este responsabilă pentru 15% din cazuri;
- mutaţiile PKD1 şi PKD2 determină aproximativ aceleaşi modificări renale şi extrarenale cu câteva diferenţe:
  - creşterea mai rapidă a chisturilor pentru PKD1;
  - instalarea mai rapidă şi mai precoce a bolii renale cronice la indivizii PKD1.
- existenţa unei importante heterogenităţi alelice:
- prezenţa de gene modificatoare a expresiei PKD1 sau/şi PKD2;

Produsul genic al PKD1 este policistina 1 – o proteină membranară, iar produsul genic al PKD2 este policistina 2, proteină din structura canalelor de calciu Policistinele reprezintă o familie de proteine cu roluri multiple:

- controlează direcţia fluxului de lichid la nivelul epiteliului tubular;
- modulează şi controlează diviziunea celulară;
- asigură polaritatea celulară normală;
- intervin în determinarea presiunii arteriale sistemice.

Defectul generat de mutaţia genetică mai sus discutată, generează un deficit cantitativ al acestor proteine care are următoarele consecinţe:

- proliferare celulară anormală (prin modificarea inhibiției de contact) la nivelul celulelor de la nivelul epiteliului tubular;
- apoptoza precoce a celulelor parenchimului renal;
- fluxuri anormale de electroliți și apă la nivelul epiteliului tubular modificat cu acumulare de lichid în interiorul chistului.

14.1.4. Inițierea formării și creșterea chiștilor

Deși nu se știe cu precizie care este mecanismul inițierii și creșterii chistului renal se pare că cele enumerate mai sus stau la baza acestui proces.

În contextul heterogenității genetice și a variabilității fenotipice, există mari diferențe între indivizii ADPKD în ceea ce privește:

- vârsta la care se inițiază chistogeneza;
- viteza de creștere a chisturilor;
- dimensiunile renale la care se ajunge (de ex făcând corecția pentru vârstă și sex volumul rinichilor ADPKD este cu 2/3 mai mare în PKD1 decât în PKD2).

Nu toți nefronii suferă degenerescență chistică în ADPKD. Din cei 2 milioane de nefroni pe care îi conțin rinichii umani doar aproximativ 5000 suferă degenerescență chistică. Acest procent mic de celule degenerate nu explică pierderea treptată a funcției renale decât prin compresiunea pe care aceștia o determină asupra țesutului din jur cu următoarele consecințe:

- ischemie prin compresiunea vaselor;
- perturbarea filtrării glomerulare prin comprimarea tubilor nefronilor învecinați;
- declanșarea fibrogenezei;
- eliberarea de la nivelul nefronilor degenerați chistic a unor "mesageri" nefrotoxici care deteriorează funcțional restul parenchimului.

14.1.5. Manifestări clinice

Tabloul clinic în ADPKD cuprinde manifestări renale sau extrarenale şi hipertensiunea arterială.

14.1.5.1. Manifestări renale

ADPKD este o boală caracterizată de apariţia şi creşterea expansivă a chisturilor renale. Cea mai frapantă modificare, obligatorie pentru diagnostic este polichistoza renală bilaterală. Chisturile se formează la nivelul tubilor nefronilor, pe toată lungimea lor începând cu tubii colectori. Devin decelabili (de obicei ecografic) la orice vârstă. În familiile ADPKD descendenţii care nu manifestă polichistoză precoce decelabilă trebuie urmăriţi ecografic până la vârsta de 30 ani. De regulă dacă până la această vârstă nu se constată prezenţa polichistozei este foarte probabil că individul nu a moştenit boala.

Prezenţa şi creşterea chisturilor se face progresiv pe tot parcursul vieţii; se poate ajunge la dimensiuni monstruoase ale rinichilor. Rinichiul individului normal cântăreşte 120-140 g, în timp ce rinichiul polichistic din ADPKD poate ajunge la greutatea de 4000 g. Prezenţa chisturilor renale generează multiple complicaţii precum durerea, hematuria, complicaţiile infecţioase sau manifestări legate de compresiune asupra organelor din jur.

Litiaza renală este frecventă la pacienţii ADPKD; poate fi urică sau calcică şi prin prezenţă şi complicaţii creşte numărul episoadelor de durere renală (colicativă sau nu), hematurie nonglomerulară (macroscopică sau microscopică), infecţie. Consecinţă a prezenţei şi creşterii chisturilor este instalarea şi progresia bolii renale cronice care poate intra în scenă la orice vârstă (în contextul variabilităţii fenotipice menţionate). Marea majoritate a pacienţilor ADPKD prezintă deteriorarea funcţiei de epurare renală în decada a 5-a

sau a 6-a de viața și ajung să necesite terapie de substituție renală în decada a 7-a.

Contribuie la apariția și progresia BRC și:

- fenomenele moleculare specifice - apoptoza precoce, fibroza de la nivelul parenchimului renal;
- evoluția hipertensiunii arteriale;
- consumul îndelungat de AINS și antalgice la care sunt predispuși acești pacienți.

14.1.5.2. Manifestări extrarenale

Se împart în 2 tipuri:

14.1.5.2.1. Manifestări extrarenale de tip polichistoze

Localizările extrarenale ale polichistozelor sunt:

- polichistoza hepatică – cea mai frecventă manifestare extrarenală;
- mult mai rar – polichistoza pancreatică, a veziculelor seminale, subarahnoidiană, tiroidiană.

14.1.5.2.2. Manifestări extrarenale care nu sunt polichistoze:

- Anevrisme vasculare cerebrale;
- Alte suferințe vasculare cerebrale: disecții de artere intracraniene, dolicoectazie arterială intracraniană;
- Anevrisme vasculare cu alte localizări: aorta, coronare, iliace;
- Valvulopatii: prolaps de valvă mitrală, insuficiență mitrală, insuficiență aortică;
- Diverticuloză colică;
- Hernii ale peretelui abdominal anterolateral.

Dintre aceste localizări, cele mai frecvente sunt anevrismele vasculare cerebrale, fiind regăsite la circa 20-30% dintre pacienții cu ADPKD remarandu-se tendinta tendința la agregabilitate familială.

14.1.5.3. Hipertensiunea arterială (HTA)

Are o poziție specială printre manifestările ADPKD. Este generată la nivelul rinichiului afectat și reprezintă în același timp un important factor de agresiune renală și de progresie a bolii renale cronice. HTA este prezentă la 75-80 % dintre pacienții ADPKD tinzând spre 100% după instalarea BRC.

În patogenia hipertensiunii, un rol important îl are ischemia indusă de compresiunea exercitată de chisturile renale pe parenchimul învecinat. Policistinele se pare că au deasemnea un rol în determinarea valorilor presiunii arteriale anormale;

Variabilitatea fenotipică se exprimă prin mari diferențe între indivizii ADPKD din familii diferite dar și din cadrul aceleași familii. Diversitatea de expresie furnizează cazuri extreme - în aceeași familie pot coexista membri cu polichistoză renală asimptomatici în decada a 10-a de viață și cu funcție de epurare renală adecvată vârstei, și membri care manifestă polichistoză cu dimensiuni renale foarte mari din viața intrauterină.

Vârsta medie de debut este de 53,3 ani pentru cei cu PKD1 și 74 ani pentru cei cu PKD2. La o mare parte dintre pacienții ADPKD boala devine simptomatică în intervalul 30-50 ani.

Intrarea în scenă a ADPKD se face prin:

- durerea lombară sau la nivelul flancurilor – cel mai adesea;
- hematuria macroscopică sau microscopică;
- decelarea de rinichi cu dimensiuni mari;
- simptome generate de compresiunea organelor din jur - tulburări de ventilație, senzație de sațietate precoce.

Există deasemenea situații în care diagnosticul de ADPKD pornește de la explorarea hipertensiunii arteriale.

14.1.6. Diagnostic

14.1.6.1. Diagnostic molecular

ADPKD este o boală genetică autosomal dominantă cu transmitere monogenică. Diagnosticul molecular poate fi efectuat, însă, cu dificultate din cauza heterogenității genetice.

Până la dezvoltarea şi îmbunătățirea diagnosticului molecular, diagnosticul ADPKD se stabileşte clinic şi ecografic. Pentru a putea afirma că un pacient are ADPKD trebuie ca acesta să prezinte:

- polichistoză renală bilaterală;
- istoric familial care să dovedească transmiterea autosomal dominantă.

14.1.6.2. Diagnostic ecografic

Diagnosticul de polichistoză renală se stabileşte ecografic, iar criteriile de diagnostic sunt discret influențate de vârsta pacientului după cum urmează:

Tabelul 1. Criterii de diagnostic ecografic al ADPKD.

Vârsta	Criteriu
	Criterii de diagnostic PKD1 (Ravine)
15-29	>2 chisturi unilateral sau bilateral
30-39	>2 chisturi în fiecare rinichi
40-59	>2 chisturi în fiecare rinichi
>60	>4 chisturi în fiecare rinichi
	Criterii de diagnostic revizuite
15-29	>3 chisturi unilateral sau bilateral
30-39	>3 chisturi unilateral sau bilateral
40-59	>2 chisturi în fiecare rinichi
>60	>4 chisturi în fiecare rinichi

Deseori se intâmplă ca istoricul familial să fie negativ sau să lipsească datele. În aceste condiții

polichistoza renală poate fi încadrată în diagnosticul de ADPKD numai dacă coexistă manifestări extrarenale caracteristice.

14.1.7. Prognostic

Prognosticul ADPKD depinde de:

- evoluția funcției renale;
- evoluția comorbidităților cardiovasculare determinate de hipertensiunea arterială;
- prezența și complicațiile anevrismelor vasculare cerebrale.

Evoluția funcției renale

Rata de degradare a funcției renale se corelează cu creşterea volumului renal care este de 5,7% pe an (vezi figura 3). Creşterea volumului renal se datorează creşterii chisturilor; acestea determină deteriorarea funcției renale prin compresiunea pe care o exercită pe parenchimul din jur unde se produce:

Boala cronică de rinichi poate surveni la pacientul ADPKD la orice vârstă, însă pentru marea majoritate a cazurilor prima creştere evidentă a creatininei plasmatice se înregistrează în decada a patra/a cincea de viață. Odată instalată retenția azotată, degradarea funcției renale este accelerată la pacientul ADPKD mai mult decât în BCR de altă cauză.

14.1.8. Tratament

Există următoarele variante de intervenție terapeutică pentru ADPKD:

- *tratamentul conservator* - de combatere a factorilor de agresiune renală; dată fiind prezența marcantă a hipertensiunii arteriale, un loc important îl ocupă tratamentul antihipertensiv;

- *tratamentul complicaţiilor;*
- *tratamentul patogenic* se referă la abordarea medicaţiei cu rol în încetinirea creşterii volumului renal considerat în relaţie directă cu pierderea funcţiei renale;
- *tratamentul bolii renale cronice* cu etapa de conservare a funcţiei renale reziduale, urmată de etapa terapiei de substituţie.

14.1.8.1. Tratamentul antihipertensiv

Tratamentul antihipertensiv este necesar la 75-80% dintre pacienţii cu ADPKD. HTA de graniţă şi/sau variabilitatea circadiană anormală a TA pot fi prezente din copilărie, motiv pentru care se discută despre terapia acestor cazuri chiar anterior intrării în scenă a polichistozei renale. Această abordare este necesară pentru combaterea efectelor secundare renale şi cardiace rezultate în urma acţiunii de lungă durată a HTA.

Dat fiind mecanismul ischemic prin care se iniţiază hipertensiunea în ADPKD, folosirea inhibitorilor de enzimă de conversie şi a blocanţilor receptorilor de angiotensină este o alegere logică şi utilă, corelându-se de regulă cu o corecţie bună a valorilor TA. Există variaţii de răspuns de la un individ la altul, motiv pentru care principiul în alegerea şi folosirea terapiei antihipertensive este că trebuie folosită acea medicaţie ce corectează cel mai bine valorile TA, în acest fel protejându-se şi funcţia renală. Singurul drog care pare sa se coreleze negativ cu evoluţia GRF este diureticul.

14.1.8.2. Tratamentul complicaţiilor

Cea mai frecventă complicaţie care necesită intervenţie terapeutică este **durerea**. Aceasta se poate instala fie în urma creşterii unuia sau mai multor chisturi, fie prin compresiunea determinată asupra organelor din jur de către volumul total renal mare. O terapie eficientă

medicamentoasă a durerii la pacientul ADPKD nu poate fi efectuată pentru că ar necesita utilizarea îndelungată a AINS, nepermisă de funcția și hemodinamica fragilă a rinichiului ADPKD. Există cazuri raportate cu nefropatie fenacetinică suprapusă în contextul consumului cronic. Antalgicele opioide pot fi utilizate doar în situații extreme și pe perioade scurte de timp.

Alternativa rezonabilă pentru combaterea durerii este terapia chirurgicală minim invazivă: abordarea percutană ecoghidată a chisturilor cu evacuare și sclerozare sau intervenția laparoscopică de decorticare a chisturilor. Pentru cazurile substituite renal sau care urmează să fie și la care este acceptabilă sacrificarea funcțională a unui rinichi, se poate recurge la embolizarea (laparoscopic) a arterei renale și în ultimă instanță la nefrectomie.

Hematuria care poate deasemenea complica evoluția pacientului ADPKD poate fi tratată conservator ca oricare altă hematurie nonglomerulară, sau în funcție de persistență și severitate se poate recurge deasemenea la embolizarea arterei renale sau la nefrectomie.

Infecția urinară trebuie tratată ca oricare altă infecție urinară complicată. Localizarea înaltă impune folosirea de antimicrobiene care pot traversa peretele chistului deoarece frecvent chisturile se pot transforma în adevărate abcese renale. Peretele chistului este căptușit de un epiteliu disfuncțional, astfel încât farmacodinamica medicației nu mai este previzibilă. Dintre agenții antimicrobieni uzuali cotrimoxazolul, chinolonele s-au dovedit a traversa corect peretele chistului renal.

Prezența chisturilor și a clearanceului anormal al tubilor pot favoriza evoluția infecției urinare înalte către urosepsis. Instalarea și persistența acestuia pot reprezenta indicații de nefrectomie.

Litiaza renală poate deasemenea să necesite tratament, secvențele terapeutice fiind aceleași ca la

pacientul litiazic nonADPKD. De menţionat că sunt acceptabile şi litotriţia şi nefrolitotomia percutană. Merită accentuat faptul că deseori există dificultăţi de diagnostic clinic şi ecografic al hidronefrozei în cazurile cu obstrucţie prin calcul, şi necesită completarea explorării imagistice (CT, IRM).

14.1.8.3. Tratamentul patogenic

Vizează reducerea vitezei de creştere a dimensiunilor rinichilor. Odată cu descifrarea mecanismelor de iniţiere şi creştere a chisturilor, s-au imaginat şi sunt în curs de testare următoarele variante terapeutice:

- *antagonişti ai receptorilor de vasopresină* (antagonist V2R – Tolvaptan). Blocarea receptorilor V2 are drept consecinţă încetinirea creşterii volumului renal şi a progresiei disfuncţiei renale (în prezent se derulează studii de faza 3);
- *inhibitori mTOR* – rapamycina, everolimus reduc nivelul de activitate al epiteliului chistic activat;
- *octreotid (somatostatin)* intervine deasemenea prin reducerea producţiei de AMPc, descoperirea efectului la pacientul ADPKD fiind întâmplătoare în timpul urmăririi funcţiei renale la un pacient ADPKD tratat cu somatostatin pentru o tumoră hipofizară.

Pentru aceste trei categorii de medicaţie s-a testat capacitatea de reducere concomitentă a dimensiunilor renale şi a vitezei de scădere a GRF. Nu sunt încă în uz clinic ci sunt utilizate în prezent în faza 2 sau 3 a studiilor clinice aferente, foarte curând aşteptându-se concluziile.

O altă categorie de medicamente care deasemenea interferă mecanisme intim implicate în chistogeneză sunt considerate buni candidaţi pentru viitoare studii:

- Inhibitori de TNF-alfa;
- Inhibitor al kinazei cyclin-dependente (roscovitina);

- Inhibitor de glucozil-ceramid sintetază;
- Tiazolidindione (pioglitazone);
- Curcumina, triptolide – produşi naturali antineoplazici.

De remarcat faptul că în ADPKD se prefigurează o terapie de tip antineoplazic, aceasta datorându-se în mare parte faptului că unul dintre mecanismele esenţiale din cadrul iniţierii şi progresiei bolii este proliferarea celulară intensă, necontrolată. Există deja cercetători care numesc ADPKD o "boală neoplazică benignă".

Se consideră că schemele de terapie patogenică în ADPKD vor cuprinde asocieri de medicamente cu efect de completare sau potenţare reciprocă.

II. ALTE BOLI GENETICE

14.2.1. Alte glomerulopatii ereditare

Membrana bazală glomerulară (MBG) este o formă unică de membrană bazală în organismul uman, datorită structurii şi funcţiei sale (ultrafiltrare sangvină). Este o structură fibrilară densă, cu o grosime de 300-350 nm, ce conţine colagen tip IV, laminină, endactină (nidogen 1) şi proteoglicani.

Glomerulopatiile ereditare se clasifică în:

- Boli genetice legate de anomalii structurale ale proteinelor ce sunt în mod normal prezente în MBG: colagen tip IV (sindromul Alport, boala membranelor bazale subţiri), laminina β2 (sindromul Pierson);
- Boli genetice legate de acumularea anormală la nivelul MBG a altor componente extracelulare: colagen tip III (sindromul unghii-rotulă), fibronectina (glomerulopatia fibronectinică).

Colagenul tip IV este un component esențial al membranei bazale glomerulare, conferindu-i acesteia integritate și stabilitate mecanică. Acest colagen este alcătuit din trei lanțuri α, care sunt, la rândul lor, de șase tipuri: α1- α6. Lanțurile α1 și α2 se găsesc pe toate membranele bazale ale organismului, iar mutațiile genelor codante sunt letale la embrion. Lanțurile α3 – α5 se găsesc doar pe unele membrane bazale, precum cele renale, alveolare, cohleare și oculare. În MBG matură, izoforma majoră de colagen este α3α4α5, care se asociază cu laminina-521 (α5β2γ1), nidogen și agrin heparan sulfatul.

Lanțurile α sunt codificate de șase gene distincte denumite COL4A1-COL4A6, aranjate în perechi, pe cromozomi diferiți: A1 și A2 pe cromozomul 13 (13q34), A3 și A4 pe cromozomul 2 (2q35-37), A5 și A6 pe cromozomul X (Xq22).

Lanțurile α1 și α2 sunt produse la nivelul glomerulului imatur de către celulele mezangiale, endoteliale și podocite, în timp ce lanțurile α3 – α5 sunt produse exclusiv de podocite. Prin urmare, sindromul Alport și hematuria familială benignă reprezintă boli genetice podocitare.

14.2.2. Sindromul Alport

Sindromul Alport este prima boală glomerulară ereditară descrisă (în 1927, de către Arthur Cecil Alport) și, totodată, cea mai frecventă din această categorie. Este definită prin istoric personal și/sau familial de hematurie, cu/fără insuficiență renală, asociat adesea cu surditate și leziuni oculare caracteristice.

14.2.2.1. Prevalența

Prevalența sa este de 1:50.000 de nașteri. Se află la originea a 0,3-2,3% din totalul cazurilor noi de BCR stadiul 5 în Europa, India sau SUA.

În 80% din cazuri, transmiterea este dominantă, legată de cromozomul X (Xq22). Gena mutantă este COL4A5. Aceste mutații împiedică nu numai formarea lanțului α5, dar și încorporarea lanțurilor α3 și α4 în structura colagenului tip IV. Ca urmare, acest colagen anormal este format dintr-un exces de lanțuri α1 și α2, ceea ce îi conferă o susceptibilitate crescută la proteoliza enzimatică, de unde rezultă fragmentarea MBG și, în final, glomeruloscleroză. Boala afectează copiii de sex masculin, gena anormală fiind moștenită de la mamă.

În alte 15% din cazuri, transmiterea este autosomal recesivă, caz în care sunt afectați în mod egal copiii de ambele sexe. Într-o proporție și mai mică de cazuri, a fost citată transmiterea autosomal dominantă nelegată de X (vezi tabelul 1), cu o severitate identică la ambele sexe, dar cu progresie mai lentă către BCR comparativ cu forma gonosomală. În cazurile cu transmitere autosomal recesivă și dominantă nelegată de X sunt afectate lanțurile α3 și α4, ale căror gene sunt situate pe cromozomul 2, dar consecința este aceeași: formarea unui colagen tip IV anormal și a unei MBG fragile.

Adițional de anomaliile în colagen IV, s-au identificat și forme aberante de laminină (α1 și α2), ce contribuie la modificările de permeabilitate.

Tabelul 2. Anomalii genetice în sindromul Alport.

Mod de transmitere	Genele afectate	Lanțul de colagen afectat
X-linkat	COL4A5	α5
X-linkat + leiomiomatoza	COL4A5 și COL4A6	α5 și α6
Autosomal recesiv	COL4A3, COL4A4	α3 și α4
Autosomal dominant	COL4A3, COL4A4	α3 și α4

14.2.2.2. Anatomopatologie

La examenul histologic, în *microscopie optică* (MO), glomerulii apar normali în faza precoce a bolii, dar cu vârsta leziunile progresează: la 10 ani se evidențiază leziuni în 30% din glomeruli, iar la 30 ani, în 90%. Aceste leziuni sunt nespecifice: inițial hipercelularitate mezangială, apoi glomerulosclerozã focală, asociată cu infiltrate interstițiale. Examenul în *imunofluorescență* (IF) este, de regulă, negativ. În schimb, *microscopia electronică* (ME) arată aspecte caracteristice: inițial, subțierea uniformă a MBG (care se întâlnește și în boala membranelor bazale subțiri), dar în stadii mai avansate apare fragmentarea longitudinală a MBG, ce capătă un aspect laminat, cu zone clare în interior, care conțin granule electron-dense. Astfel de leziuni se pot întâlni și la nivelul membranelor bazale tubulare proximale și distale. Imunohistochimia, utilizând Ac monoclonali anti-lanțuri α, permite precizarea defectului genetic: absența totală (în peste 80% din cazuri) sau parțială, în proporții variabile, a lanțurilor α5, α3 și α4. Modificări de distribuție ale lanțurilor α au fost observate și în membrana bazală de la nivelul epidermului, prin examen în IF cu Ac monoclonali anti-α5; absența în MB epidermală a lanțului α5 (70% din cazuri) este diagnostică pentru sindromul Alport X-linkat la bărbat (nu și la femei unde se produce fenomenul de lionizare). IF cu Ac anti-α5 este pozitivă în forma autosomal dominantă, autosomal recesivă și în boala membranelor bazale subțiri.

14.2.2.3. Manifestările clinice sunt:

- *Renale*:

Hematuria este principala si cea mai constantă manifestare a sindromului Alport. Este, de regulă, microscopică și apare în copilărie. Episoade recidivante de hematurie macroscopică, precipitate de efort sau infecții respiratorii superioare, sunt descrise

la 60-70% din pacienți, înaintea vârstei de 15 ani; la adult, sunt excepționale.

Progresiv, apare și proteinuria, care poate ajunge până la sindrom nefrotic (1/3 din cazuri).

Insuficiența renală se instalează lent, ajungând la stadiul terminal până la vârsta de 15-35 de ani (mai rar, chiar la 50 de ani). Progresia spre BCRT apare la 100% din bărbați și la 15% din femei.

Proteinuria în cantitate crescută și instalarea insuficienței renale sunt indicatori de prognostic negativ. Ambele depind de sexul pacientului, de modul de transmitere al bolii, de genotip.

Hipertensiunea arterială a fost raportată la 75% din bărbați și 35% din femei, cel mai frecvent secundară bolii cronice de rinichi.

- *Extrarenale*:

Manifestarea extrarenală cea mai frecventă este **surditatea** bilaterală, de percepție, cu evoluție progresivă, de la o scădere minimă inițială a auzului pentru frecvențe înalte, până la surditate totală. Surditatea bilaterală în asociere cu hematuria microscopică sunt înalt sugestive pentru diagnostic, chiar în absența istoricului familial pozitiv.

La jumătate din pacienți apar și leziuni oculare: lenticonus anterior bilateral (patognomonic pentru sindromul Alport și asociat cu evoluție rapidă a BCR), cataractă anterioară subcapsulară care determină scăderea acuității vizuale, leziuni albicioase perimaculare retiniene asimptomatice, eroziuni corneene.

Alte anomalii posibile sunt: disfuncția plachetară (cu trombocite gigante), leiomiomatoza difuză.

Leiomiomatoza difuză poate interesa esofagul, arborele traheobronșic, tractul genital. Dezvoltarea leiomiomatozei e determinată de mutații la nivelul genelor COL4A5 și COL4A6.

La bărbații tineri au fost raportate cazuri de

anevrism de aortă toracică şi abdominală şi un caz de anevrism intracranian.

14.2.2.4. Diagnosticul

Diagnosticul se bazează pe istoricul familial de insuficienţă renală şi surditate, care permite diagnosticul diferenţial cu alte cauze de hematurie macroscopică recidivantă, precum nefropatia cu IgA şi boala membranelor bazale subţiri. Antecedentele familiale pot lipsi în 15% din cazuri, în care diagnosticul necesită biopsie cutanată şi examen în imunofluorescenţă cu anticorpi monoclonali anti-α5. Teoretic, identificarea mutaţiei genetice responsabile este gold-standardul diagnostic. Genotiparea implică analiza directă a genei COL4A5. Metoda nu a fost implementată pe scară largă din cauza costului crescut şi timpului necesar; este indicată doar în anumite situaţii: femei asimptomatice, cazuri incerte, sfat genetic, diagnostic prenatal.

14.2.2.5. Tratament

Sindromul Alport este o boală progresivă ce conduce în final la insuficienţă renală.

Nu există tratament specific pentru sindromul Alport. Strategiile terapeutice actuale vizează încetinirea progresiei bolii şi corecţia unor leziuni deja constituite: tratamentul chirurgical al cataractei, facoemulsia şi implantarea intraoculară de lentile în lenticonusul anterior, tratamentul chirurgical al leiomiomatozei simptomatice, aparat auditiv etc.

La pacienţii cu HTA şi/sau proteinurie se administrează IECA şi/sau sartani. Aceşti agenţi farmacologici pot determina reducerea proteinuriei, controlul valorilor tensionale, scăderea ratei de progresie a BCR.

La pacienţii ce dezvoltă BRCT, transplantul este terapia de substituţie renală preferată. Nu există risc

de recurență, dar în cazuri foarte rare (4%) se poate complica cu apariția unei glomerulonefrite rapid progresive, cu Ac anti-MBG.

S-a discutat deasemenea despre potențialele beneficii ale inhibitorilor de calcineurină (ciclosporina), transplantul de celule stem medulare, blocanți ai receptorilor 1 ai chemokinelor, inhibitori ai metaloproteazelor.

14.2.3. Boala membranelor bazale subțiri

14.2.3.1. Epidemiologie. Genetică

Denumită și "hematuria familială benignă", este o boală genetică heterogenă, cu transmitere autosomal dominantă. Este o afecțiune relativ frecventă (5-9% din populația generală). **Prevalența** exactă este dificil de apreciat deoarece mulți bolnavi sunt asimptomatici. Majoritatea studiilor au raportat o incidență mai mare la femei.

În 40% din cazuri, există anomalii heterozigote la nivelul genelor COL4A3 și A4, gene ce codează lanțurile α3 și α4 ale colagenului de tip IV. Pacienții cu acest tip de mutații sunt considerați «purtători» ai sindromului Alport autosomal recesiv. Un istoric familial pozitiv pentru **hematurie** a fost raportat în 30-50% din cazuri, frecvent legat de transmiterea autosomal dominantă. Există și cazuri în care nu există istoric familial de hematurie (cazuri sporadice). Acest lucru se explică prin rata crescută de mutații de novo, penetranța incompletă sau coasocierea cu alte boli (nefropatia cu IgA, GSFS, GN mezangioproliferative etc.).

14.2.3.2. Anatomopatologie

Examenul histologic glomerular este normal în MO, dar ME relevă subțierea difuză a MBG (< 250 nm la copil și < 200-264 nm la adult sau conform criteriilor

WHO < 250 nm). Grosimea MBG depinde de: tehnica de fixare, vârsta şi sexul pacientului. Gradul de subţiere al MBG nu se corelează cu evoluţia clinică, cu severitatea proteinuriei sau cu prognosticul pe termen lung. Examenul în IF cu Ac anti-α5 este pozitiv (diagnostic diferenţial cu sindromul Alport).

14.2.3.3. Manifestări clinice

Se manifestă prin *hematurie microscopică*, descoperită fortuit, la un examen de urină. Hematuria este, de obicei, persistentă, uneori macroscopică (34% dintre copii, 7% din adulţi). Proteinuria este absentă (la copil) sau minimă (50% dintre adulţi); proteinuria de rang nefrotic este rară, secundară glomerulosclerozei sau altor glomerulopatii asociate. Funcţia renală este normală; cazuri sporadice progresează spre insuficienţă renală. *Hipertensiunea* se instalează la 17% din adulţi. Uneori apar *dureri lombare* (sindrom "lombalgie-hematurie"). Există deasemenea o prevalenţă crescută la aceşti bolnavi a hipercalciuriei, hiperuricozuriei şi a nefrolitiazei. Nu există manifestări extrarenale.

14.2.3.4. Diagnostic diferenţial. Prognostic.

Biopsia renală nu se recomandă de rutină. *Diagnosticul diferenţial* se face cu nefropatia cu IgA şi cu sindromul Alport. Anamneza poate releva o hematurie izolată la un alt membru al familiei, dar nu şi istoric pozitiv pentru insuficienţă renală. *Prognosticul* este benign; în cazul coasocierii cu altă glomerulopatie evoluţia clinică este frecvent mai agresivă (proteinurie crescută, HTA, insuficienţă renală). Această categorie de pacienţi impun biopsie renală şi reevaluare periodică.

14.2.4. Boala Fabry

14.2.4.1. Epidemiologie. Genetică

Este o boală genetică cu transmitere gonozomală

(legată de X), care face parte dintre maladiile de stocaj lizozomale, a doua ca prevalență după boala Gaucher. Se caracterizează printr-un deficit genetic al unei enzime lizozomale, alfa-galactozidaza (α-Gal), care clivează reziduurile terminale α-galactozil ale glicosfingolipidelor (GSL) neutre. Consecința este acumularea de GSL, în special globotriaosilceramidă (Gb 3), în diverse țesuturi și organe și în pereții vaselor sangvine. Au fost descrise peste 300 de mutații diferite ale genei α-Gal, situată pe brațul lung al cromozomului X (Xq22.1), asociate cu o reducere totală sau parțială a activității enzimei. Mutațiile sunt în majotitate specifice fiecărei familii ("mutații private").

Prevalența bolii este de 1:17.000 până la 1:117.000 bărbați din populația caucaziană. La bărbați, boala este aproape întotdeauna manifestă clinic, în timp ce la femei, ea poate fi asimptomatică sau cu expresie clinică modestă.

Este o boală multisistemică. Depozite de GSL se pot găsi în: cornee, cord (celule miocardice și fibrocitele valvulare), rinichi (celule mezangiale, podocite, celule epiteliale tubulare), vase sangvine (celule endoteliale și musculare netede vasculare) etc.

14.2.4.2. Manifestări clinice

Boala debutează clinic de obicei în jurul vârstei de 10 ani, dar lipsa de specificitate a manifestărilor întârzie diagnosticul, care este stabilit, de cele mai multe ori, abia către 30 ani, când boala este deja avansată.

Manifestările clinice constau în:

- semne generale: astenie, fatigabilitate, episoade febrile; manifestări cutanate: angiokeratoame, telangiectazii, hipohidroză;
- manifestări oculare: opacități corneene (care nu alterează acuitatea vizuală), cataractă, dilatarea vaselor retiniene și conjunctivale;

- manifestări cardiace: cardiomiopatie hipertrofică, tulburări de ritm şi conducere, prolaps de valvă mitrală, insuficienţă mitrală, cardiopatie ischemică precoce, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- manifestări respiratorii: sindrom obstructiv bronşic (dispnee, tuse, disfunctie ventilatorie);
- manifestari renale: *proteinurie* uşoară–medie, de cauză tubulară sau glomerulară, hematurie microscopică, lipidurie (globule de grăsime, cu aspect de cruce de Malta la examenul microscopic în lumină polarizată), diabet insipid nefrogen, sindrom Fanconi. Există deasemenea o prevalenţă crescută a chiştilor renali al căror mecanism de formare este necunoscut. Biopsia renală relevă depozite lipidice în toate celulele glomerulare, vasculare şi tubulare (în special în tubii distali şi ansele Henle). Boala cronică de rinichi terminală survine, de obicei, între decadele a treia şi a cincea de viaţă.
- manifestări digestive: episoade de diaree, dureri abdominale;
- manifestări neurologice: parestezii şi dureri ale extremităţilor ("crize Fabry"), accidente vasculare cerebrale, sindrom vestibular, ataxie, depresie. Circulaţia vertebrobazilară e frecvent interesată. Simptomele sunt adesea recurente.
- manifestări endocrine: creştere şi pubertate întârziate.

14.2.4.3. Diagnostic

Diagnosticul diferenţial include: artrita cronică juvenilă, sindromul Raynaud, eritromelalgia, LES, scleroza multiplă, apendicita, nevroza etc.

Diagnosticul la bărbaţi este confirmat prin măsurarea activităţii α-Gal în plasmă, leucocite sau fibroblaşti cutanaţi, care este scăzută <15% faţă de

normal. Activitatea enzimei în plasmă este mai puțin sensibilă decât cea leucocitară. Activitatea la nivelul leucocitelor are sensibilitate şi specificitate aproape de 100% la bărbați si doar 50% la femeile purtătoare. Nu se mai utilizează dozarea excreției urinare de Gb3; este un marker suboptimal. Analiza genotipică este necesară pentru diagnostic în cazuri particulare: femeile purtător fără istoric familial, simptome atipice, activitate enzimatică reziduală. Doar un singur membru din familie trebuie genotipat. Diagnosticul prenatal necesită efectuarea unui cariotip şi dozarea α-Gal în vilii corionici. Biopsia renală nu este necesară pentru diagnostic. Poate fi utilă în la pacienții cu sindrom nefrotic sau cu hematurie macroscopică.

14.2.4.4. Tratament

În lipsa tratamentului, majoritatea pacienților decedează în decada a 4-a sau a 5-a de viață, din cauza complicațiilor renale, cardiace sau neurologice.

Nu există tratament curativ.

Tratamentul simptomatic se adresează: durerilor neuropatice (morfină – în timpul crizei; carbamazepină, fenitoină sau gabapentină – în scop profilactic), angiokeratoamelor (ablație cu laser), tulburărilor de ritm/conducere cardiace (antiaritmice, electrostimulare), bolii coronariene (angioplastie, by-pass), BCR terminale (dializă, transplant renal). Supraviețuirea pacienților dializați este inferioară față de supraviețuirea la transplantați. După transplant, boala nu recidivează pe rinichiul grefat (care produce α-Gal normală). Transplantul renal nu ameliorează manifestările extrarenale, principala cauză de mortalitate fiind boala arterială coronariană şi cerebrovasculară. Terapia de supleere enzimatică a fost introdusă în practică în 2001 în Europa, 2003 în SUA. Există în prezent două preparate de α-Gal: forma alfa (Replagal®), produsă în linii celulare umane

modificate genetic şi beta (Fabrazyme®), obţinută în linii celulare ovariene la hamsteri. Dozele recomandate sunt de 0,2 mg/kg şi, respective 1 mg/kg, la 2 săptămâni.S-a demonstrat că această terapie reduce depozitele tisulare de GSL, stabilizează sau chiar ameliorează funcţia renală şi anomaliile cardiace, reduce sau vindecă durerile neuropate. Tratamentul ar trebui administrat la pacienţi eligibili, deşi impactul terapiei asupra mortalităţii nu este cunoscut. Se recomandă înlocuire enzimatică la pacienţii cu manifestări renale şi extrarenale importante, transplantaţii renali, bărbaţii hemizigoţi asimptomatici dar cu forma clasică de boală. Evidenţa limitată sugerează că dializaţii ar putea deasemenea beneficia de acest tratament, datorită riscului crescut de complicaţii cardiace şi cerebrovasculare. Nu există studii referitoare la durata optimă de tratament, în prezent indefinită.

CAPITOLUL 15

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

15.1. EPIDEMIOLOGIE

HTA este una din cele mai mari probleme de sănătate publică din lume; numărul hipertensivilor atinge cifra de 1 miliard. HTA i se atribuie 54% din totalul acidentelor vasculare cerebrale (AVC) şi 47% din cardiopatiile ischemice.

În ţările dezvoltate prevalenţa HTA creşte semnificativ după vârsta de 30 de ani. Studiul SEPHAR a evidenţiat o prevalenţă a HTA în populaţia generală, în România, de 40%.

Tabelul 1. Cauze secundare de HTA.

Cauza	Prevalenţa (%)
Boală renală parenchimatoasă	5
Glomerulonefrită acută şi cronică, pielonefrită, nefrocalcinoză, neoplazie, glomeruloscleroză	
Uropatii obstructive şi hidronefroză	
Tumori renale secretante de renină	
Defect congenital în transportul sodiului la nivel renal (sindromul Liddle)	
Boală renovasculară	0,5-35,0
Leziuni, ocluzii, stenoze, anevrisme, tromboze de arteră renală	
Coarctaţie de aortă cu ischemie renală	

Aldosteronism primar (sindromul Conn)	1-20
Pseudoaldosteronim primar (hiperplazie adreno-corticală bilaterală)	
Afecțiune tiroidiană: hipotiroidie (HTA diastolică), hipertiroidie (HTA sistolică)	0,5
Feocromocitom	<0,2
Sindrom Cushing (exces de cortizol)	<0,2
Secundară medicației	0,1-1,0
Contraceptive orale sau terapie cu estrogen	
Droguri simpatomimetice (descongestionante)	
Antidepresive	
Toxicitate la plumb	
Inhibitori de monoaminoxidază	
Factori neurogeni	
Presiune intracraniană crescută	
Disautonomia familială	
Porfiria acută, poliomielită, afecțiuni ale măduvei spinării	

După Wilcox CS, Secondary forms of Hypertension. În Handbook of Nephrology and Hypertension, 5th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2004.

15.2. CLASIFICARE

- **Hipertensiune esențială** (HTAE) (90-95% din HTA) - are la bază mecanisme multiple sau, în orice caz, nu un mecanism identificabil şi curabil.
- **Hipertensiune secundară** (5-10% din HTA).

15.3. FIZIOPATOLOGIE

15.3.1. Mecanisme renale

- Persoanele cu HTA esențială prezintă un *număr redus de nefroni dar de dimensiuni crescute.*

Nefrogeneza redusă datorită subpoderalității la naştere a fost asociată cu prevalența crescută a HTA. Aceste date indică asocierea dintre suprafețele filtrante renale reduse şi riscul de HTA sistemică.

- Aproape toate formele de hipertensiune sistemică se asociază cu o *resetare a curbei presiune-natriureză*. În mod normal creşterea TA duce la creşterea eliminărilor renale de Na astfel încât volumul circulant să fie redus şi în mod secundar TA să revină la normal. La hipertensivi această curbă se resetează şi se deplasează spre dreapta.
- *Predispoziția genetică* pentru hipertensiunea dependentă de sare este dovedită prin numeroase studii.

15.3.2. Mecanisme neurogene

Hiper-reactivitatea simpatică se manifestă clinic prin creşterea frecvenței şi debitului cardiac, valori crescute ale noradrenalinei urinare şi plasmatice, creşterea tonusului vascular periferic şi evident hipertensiune. Creşterea cronică a tonusului simpatic stimulează la nivel renal eliberarea de renină de către aparatul juxtaglomerular şi retenția de Na la nivelul tubilor colectori contribuind astfel la amplificarea efectului vasopresor.

15.3.3. Mecanisme umorale

Renina activează receptorii specifici din rinichi şi cord. Activarea acestor receptori promovează contractilitatea fibrelor musculare netede.

Bolnavii hipertensivi prezintă relativ frecvent şi un grad de hiperinsulinemie. Hiperinsulinemia generează HTA prin mai multe mecanisme între care: creşterea reabsorbției renale de Na, stimularea SNS şi efectul de factor de creştere al insulinei.

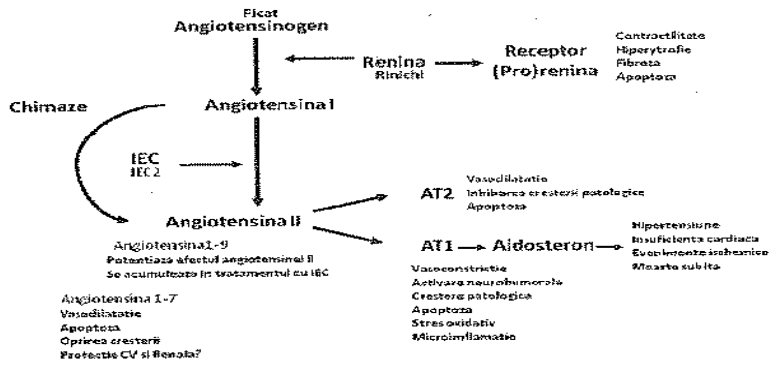


Figura 1. Rolul SRAA în geneza HTA.

15.3.4. Mecanisme vasculare

Disfuncția endotelială este caracterizată de o scădere a sintezei factorilor depresori şi creşterea sintezei factorilor presori, a factorilor protrombotici, proinflamatori şi de creştere. Ea poate fi indusă de factori multipli între care cei mai importanți sunt microinflamația vasculară sistemică şi stresul oxidativ.

HTA şi disfuncția endotelială induc remodelare vasculară, care are loc în mod diferit la nivelul vaselor mici şi respectiv la nivelul vaselor mari.

Consecința directă a remodelării vasculare este creşterea tensiunii arteriale, şi amplificarea riscului cardiovascular şi renal al acesteia.

15.3.5. Factori comportamentali şi familiali implicaţi în riscul dezvoltării hipertensiunii esenţiale

Fumatul poate creşte tranzitor tensiunea arterială; fumătorii habituali au TA medie mai ridicată comparativ cu nefumătorii. **Aportul caloric crescut, sedentarismul** şi aportul crescut de **sare** se însoțesc de risc crescut de HTA. Consumul moderat de **alcool** scade riscul TA

comparativ cu cei abstinenți, în schimb marii consumatori de alcool au risc crescut de a dezvolta HTA.

Aproape 70% din agregarea familială în HTA este atribuită unor gene comune şi nu unor factori comportamentali comuni.

15.4. EVALUAREA INIŢIALĂ A BOLNAVULUI CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Detectarea şi determinarea corectă a HTA

HTA este definită *prin valori tensionale crescute evidenţiate la două sau mai multe determinări, la două sau mai multe vizite la cabinetul medical.* Trebuie luată în considerare "tensiunea de halat alb" şi "hipertensiunea mascată" (valori TA ridicate la domiciliu şi normale la cabinetul medical). Determinarea TA la domiciliu a apărut astfel ca o alternativă la măsurarea TA la cabinetul medical.

15.5. TRATAMENT

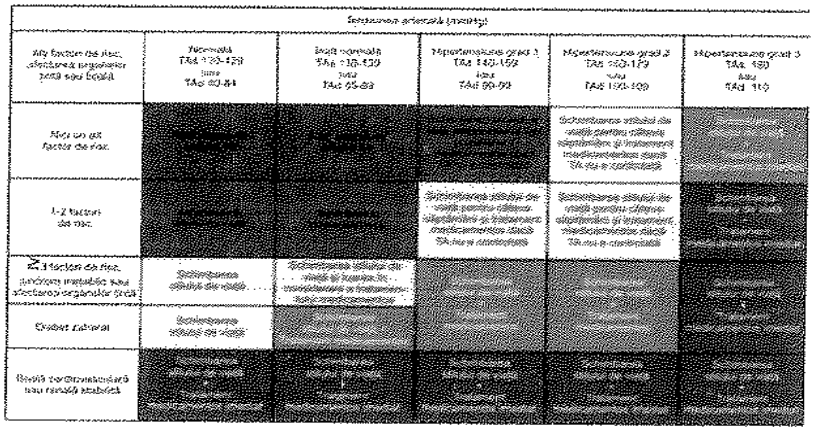


Figura 2. Iniţierea tratamentului hipotensor.

15.5.1. Inițierea tratamentului hipotensor

Se face diferențiat în funcție de riscul adițional, afectarea subclinică de organ și în funcție de condițiile clinice asociate (vezi figura 2).

Țintele terapeutice:

- pentru cei cu risc scăzut, fără afectare subclinică de organ și fără condiție clinică asociată, ținta terapeutică poate fi 140/90 mmHg;
- pentru pacienții diabetici sau cu risc adițional înalt și foarte înalt, ținta terapeutică trebuie să fie 130/80 mmHg.

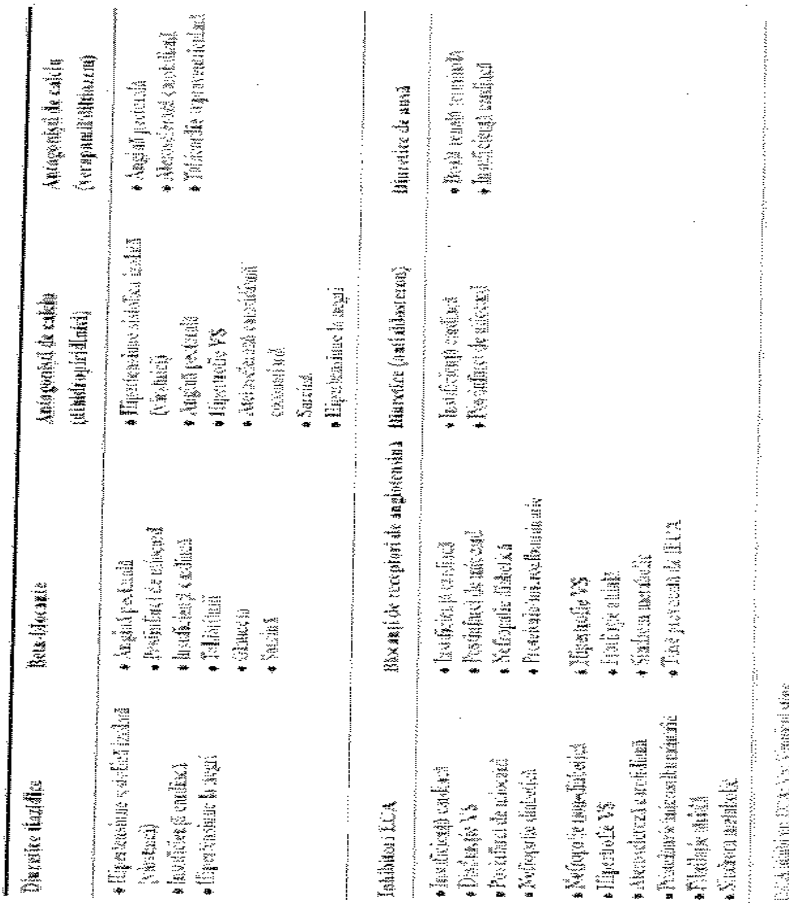
La monitorizarea automată a TA pe 24 sau 48 ore țintele terapeutice trebuie să fie 130/80 mmHg, pe când la automonitorizarea arterială a TA ținta terapeutică trebuie să fie 135/85 mmHg.

Obiectivele tratamentului HTA. Poate fi prudentă recomandarea scăderii TAs/TAd la valori cuprinse între 130-139/80-85 mmHg și pe cât posibil mai apropiate de valorile minime tolerate.

Alegerea preparatului antihipertensiv: grupele de substanțe active menționate de ghiduri sunt: *betablocantele, diureticele, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie, blocanți ai receptorilor de angiotensină. De evitat administrarea diureticului de ansă în tratamentul cronic al HTA necomplicată.*

Noi clase de medicamente antihipertensive. Este acum disponibil atât în SUA cât și în Europa un inhibitor direct al reninei - Aliskiren. Alți antihipertensivi sunt în curs de cercetare: donorii de oxid nitric, antagoniști ai vasopresinei, inhibitori ai endo-peptidazei, agoniști ai receptorilor de AT2, antagoniști ai receptorilor de endotelină – bosentan, darusentan.

Tabelul 5. Inițierea tratamentului hipotensor în funcție de comorbiditățile asociate.



Asocierile medicamentoase: asocierile de preparate medicamentoase din diverse clase sunt reprezentate în hexagonul din figura 3.

La majoritatea pacienților hipertensivi, controlul eficient al TA poate fi obținut doar prin combinarea a cel puțin două medicamente antihipertensive. Asocierea a două medicamente antihipertensive poate

să ofere avantaje în inițierea tratamentului, în special la pacienții cu risc cardiovascular înalt la care este de dorit un control cât mai precoce al TA. Se preferă combinațiile cu doze fixe.

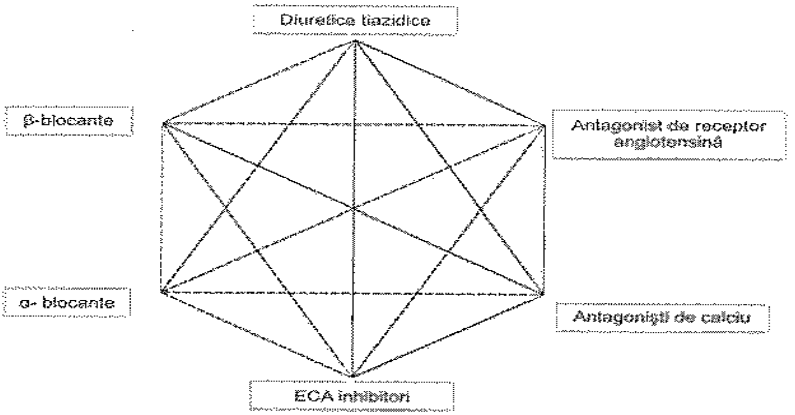


Figura 3. Asocieri medicamentoase utile în tratamentul antihipertensiv.

Asocierile de preparate recomandate în ultimele ghiduri sunt între IEC sau BRA cu BCC; IEC sau BRA cu diuretic tiazidic sau indapamida. De evitat betablocantul în asociere cu diureticul.

15.5.2. Abordarea terapeutică în situații particulare

15.5.2.1. Tratamentul antihipertensiv la vârstnici

Tratamentul medicamentos la vârstnici se inițiază când TAs este mai mare de 140 mmHg. Tratamentul trebuie condus cu prudență pentru efectele adverse potențial mai frecvente la vârstnici (hipoperfuzie cerebrală). Diureticele tiazidice, indapamida, IEC, BCC, BRAT și BB pot fi utilizate și la vârstnici, atât pentru inițierea cât și pentru întreținerea tratamentului.

15.5.2.2. Tratamentul antihipertensiv la pacienţii diabetici

La pacienţii diabetici, tratamentul antihipertensiv ar trebui iniţiat întotdeauna când TA este de ≥140/90 mmHg. Există dovezi că tratamentul poate fi recomandat în prezenţa microalbuminuriei, cu efect favorabil asupra regresiei şi progresiei acesteia. La diabetici toate clasele majore de medicamente antihipertensive protejează împotriva complicaţiilor cardiovasculare.

La pacientul hipertensiv trebuie avută în vedere şi tratarea riscului adiţional, al factorilor de risc asociaţi: dislipidemia (colesterolul total, HDLc, LDLc, trigliceridele), tratamentul antiagregant, anticoagulant (complicaţii de tipul fibrilaţiei atriale.etc.), complicaţiile metabolice (la diabetici).

15.5.3. Tratamentul nonfarmacologic

Poate cel mai important tratament nonfarmacologic constă în *prevenţie, atât primară cât şi secundară. Schimbarea stilului de viaţă* constituie elementul central al prevenţiei cardiovasculare. Câteva din elementele centrale ale prevenţiei sunt: renunţarea la fumat, dieta bogată în legume şi fructe, reducerea consumului de grăsimi polinesaturate, încurajarea activităţii fizice, scăderea în greutate dacă aceasta este excesivă (circumferinţa abdominală B < 102 cm si F < 88 cm), evitarea consumului de alimente gen „fast food" şi consumul moderat de alcool.

Tabelul 6. Recomandările JNC7
privind tratamentul nonfarmacologic al pacienților hipertensivi.

Intervenție	Recomandare	Scădere tensională estimată
Reducere în greutate	Menținerea unei greutăți normale (IMC 18,5-25kg/m^2)	5-20 mmHg/10kg
Dieta DASH	Fructe, legume, puține grăsimi	9-14 mmHg
Dieta redusă în sodiu	Reducerea ingestiei de sodiu la < 100mmol / zi (2,4g sodiu sau 6g de NaCl)	4-9 mHg
Activitate fizică aerobă	Activitate fizică zilnică cel puțin 30min/zi timp de 5zile/săptămână	4-9 mmHg
Consumul moderat de alcool	Bărbați < 2măsuri*/zi Femei sau persoane slabe < 1măsură /zi	2-4 mmHg

*1 măsură conține 15 ml de etanol

15.6. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ BOLILOR RENALE

15.6.1. Definiţie. Etiopatogenie

Între HTA şi afectarea renală pot exista trei tipuri de relaţie:

- *Nefroangioscleroza* (benignă/malignă) – HTA este **cauza** suferinţei vasculo-renale;
- *HTA reno-vasculară* – HTA este **consecinţa** suferinţei vasculo-renale;
- *HTA reno-parenchimatoasă* – HTA este **consecinţa** unor leziuni localizate iniţial sau predominant la nivelul glomerulilor sau al interstiţiului renal.

15.6.2. Hipertensiunea reno-vasculară

15.6.2.1. Definiţie. Epidemiologie

Hipertensiunea reno-vasculară (HTRV) reprezintă creşterea cronică a presiunii sangvine sistemice determinată de un obstacol pe artera renală sau pe una dintre ramurile sale principale. Prezenţa simultană a HTA sistemice şi a stenozei de arteră renală (SAR) nu este sinonimă cu HTRV.

15.6.2.2. Etiologie

Cea mai frecventă cauză de HTRV o reprezintă SAR aterosclerotică (SAAR) – 84-90% din cazuri. Displazia fibromusculară (DFM) a arterelor renale este a doua cauză principală şi determină aproximativ 10-16% din cazuri - vezi tabelul 7.

15.6.2.3. Stenoza de arteră renală ateromatoasă şi afecţiunile reno-vasculare ateromatoase

SAAR este cea mai comună formă de SAR (80%) şi cea mai frecventă cauză de HTRV. Se corelează cu

prezența altor *factori de risc cardio-vascular* (precum *sexul masculin, fumatul, dislipidemiile* și *diabetul zaharat*) și a altor localizări ale bolii ateromatoase.

Tabelul 7. Cauze de hipertensiune reno-vasculară.

Ateroscleroză	84-90%
Displazia fibromusculară	10-16%
Anevrism de arteră renală	<1%
Malformații arterio-venoase	
Tromboză arterială acută	
Emboli secundari procedurilor endovasculare	
Poliarterita nodoasă	
Arterita Takayasu	
Disecție de aortă cu prinderea arterelor renale	
Compresiuni extrinseci (tumori, chiști, hematom capsular renal)	

Clasificarea SAAR:

Din punct de vedere *funcțional,* SAAR poate fi:

- nesemnificativă hemodinamic (<50%) - de cele mai multe ori fără manifestări clinice; deoarece leziunea poate progresa spre stenoza semnificativă se recomandă monitorizarea atentă a acesteia;
- leziuni „borderline" (50-70%);
- leziuni semnificative hemodinamic (>70%), care pot îmbrăca următoarele forme clinice:
  - hipertensiune reno-vasculară;
  - nefropatie ischemică, asociată de obicei și cu hipertensiune arterială.

Fiziopatologie

Stenoza progresivă a arterelor renale determină hipoperfuzia aparatului juxtaglomerular, urmată de eliberarea reninei din celulele mioepiteliale ale arteriolei aferente (vezi figura 4).

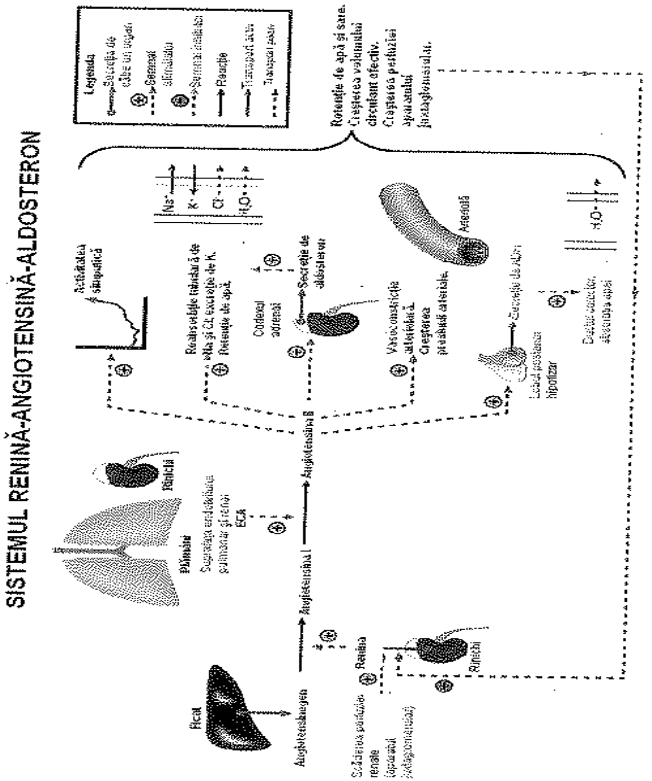


Figura 4. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Dacă un rinichi este hipoperfuzat, efectele reducerii presiunii de perfuzie renale și creșterea secreției de Ang II și aldosteron pentru a stimula reținerea de apă și sare sunt contrabalansate de natriureza presională din rinichiul contralateral. Astfel, are loc o reținere minoră de apă și sare. Totuși, la pacienții cu SAR bilaterală sau stenoza unui rinichi solitar, unic transplantat sau dominant, nu are loc natriureza presională, neexistând un rinichi normal contralateral.

Diagnosticul HTRV

Selecția pacienților cu risc crescut de HTRV

Investigația este rezervată la pacienții având un risc crescut: subiecții în vârstă de peste 50 de ani, HTA refractară la triterapie, HTA accelerată sau malignă și HTA care apare la un pacient fumător, cu alte simptome sugestive de ateroscleroză (coronariană, cerebrală, periferică). De asemenea femeile sub 30 de ani, cu anamneză familială negativă și istoric < 1 an de HTA cu valori mari, au o înaltă suspiciune de DFM.

Manifestările clinice ale HTRV variază într-un spectru larg, așa cum este ilustrat în tabelul nr. 8.

Tabelul 8. Elemente clinice sugestive pentru hipertensiunea reno-vasculară.

Hipertensiune accelerată sau malignă
Hipertensiune rezistentă la mai mult de 3 clase de antihipertensive
Absența istoricului familial de HTA;
Debutul hipertensiunii după vârsta de 55 de ani (la bărbați);
Retenție azotată determinată de administrarea IECA sau ARA2
Asimetrie renală > 1,5 cm (în absența chisturilor renale)
Alcaloză hipokaliemică fără o cauză determinată (sugestiv pentru hiperaldosteronism)
Sufluri abdominale/lombare (în special diastolice)
Edem pulmonar recurent (în special când fracția de ejecție a ventriculului stâng este prezervată)
Istoric de fumător
Boală aterosclerotică cu diferite localizări
Retinopatie severă

IECA=inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei;
BRAT=blocanți ai receptorilor angiotensinei

Cel mai important element al examenului fizic abdominal îl reprezintă *auscultația*, atât a aortei supraombilicale, cât și a arterelor renale.

Investigații paraclinice (teste de screening și diagnostic)

- **Teste screening**

  Ultrasonografia

  - *Ultrasonografia arterelor renale* (în mod B și Doppler) este neinvazivă, relativ ieftină și are o sensibilitate și o specificitate înalte. Creșterea vitezei sistolice maxime în arterele renale >180 cm/s și un raport al vitezelor sistolice renală/ aortică >3,5 sunt foarte sugestive pentru SAR.

- **Teste diagnostice**

  - ***Angiografia renală convențională***, cu substanță de contrast rămâne "standardul de aur" în diagnosticul calitativ și cantitativ al SAR, deși comportă două **riscuri** importante: nefrotoxicitatea substanței de contrast și ateroembolismul. Metoda constă în injectarea unei substanțe de contrast într-o venă de la plica cotului, putând fi efectuată și cu pacientul în ambulator (vezi figura 6). Principalele **dezavantaje** sunt legate de costul înalt și de faptul că, totuși, injectarea substanței de contrast este preferabil a fi făcută la nivel arterial. La pacienții cu insuficiență renală semnificativă, utilizarea unor substanțe non-nefrotoxice (dioxid de carbon sau gadoliniu) este de preferat; este obligatorie profilaxia nefrotoxicității substanțelor de contrast iodate.
  - ***Angiografia prin rezonanță magnetică*** este noninvazivă și nu utilizează agenți nefrotoxici. Substanța de contrast folosită este gadoliniul. Utilizarea ei este limitată la pacienții cu Cl creatinină <30 ml/min din cauza riscului crescut de fibroză sistemică nefrogenă;

- **Diagnostic diferențial**

Principalul diagnostic diferențial al HTRV ateromatoase îl reprezintă fibrodisplazia; elementele de diferențiere sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Diagnostic diferențial fibrodisplazie – SAAR.

Criteriu	Ateroscleroza	Displazia fibromusculară
Proporția cazurilor (%)	80	20
Vârsta la debut	După 55 de ani	Din adolescență
Sexul	Ambele	F:B = 10:1
Locul leziunii	De obicei ostial (1/3 proximală)	Artera renală distală sau ramură (1/3 medie/distală)
Imaginea radiologică	Leziune unică	Leziuni scurte, adesea multiple
Dilatație poststenotică	Frecvent	Rară
Progresie	Frecvent	Rareori
Ocluzie/tromboză arterială	În timp	Rară
Ateroscleroză generalizată	Frecvent	Mai puțin frecventă
Insuficiență renală	În timp	Rară
Intervenție chirurgicală sau angioplastie	Rezultate mediocre APTR puțin adecvată	Rezultate bune APTR adecvată

Evoluția și prognosticul HTRV aterosclerotice

SAAR evoluează de regulă lent, determinând manifestări clinice după mai mulți ani de evoluție. Evoluția stenozei se face spre agravare și apoi spre tromboză. Asocierea NI crește suplimentar riscul cardiovascular. Asocierea unui infarct miocardic sau a insuficienței cardiace congestive reduce încă și mai dramatic durata medie de supraviețuire a acestor pacienți. Riscul de deces printr-un eveniment cardiovascular este de șase ori mai mare decât riscul de a ajunge la dializă.

15.6.2.4. Nefropatia ischemică

Definiție

Nefropatia ischemică (NI) este o formă de BCR secundară hipoperfuziei cronice a rinichilor, determinată cel mai adesea de o SAR bilaterală (sau unilaterală pe rinichi unic funcțional). Dacă SAR este unilaterală, va fi însoțită de afectare renală funcțională, cum ar fi nefroscleroza, în rinichiul contralateral.

Alte cauze ale NI sunt: *micro-embolismul renal cu cristale de colesterol* și mult mai rar, sindromul antifosfolipidic primar, neurofibromatoza și poliarterita nodoasă.

Epidemiologie

NI este responsabilă de 5-20% din cazurile de BCR terminală la pacienții de peste 50 ani și peste 40% la pacienții de peste 75 ani.

Fiziopatologie

NI presupune SAAR critică (> 80%), bilaterală, sau unilaterală pe rinichi unic funcțional sau anatomic. Aceste stenoze pot induce insuficiență renală prin mai multe mecanisme:

- *hipoxia renală*, în special la nivelul medularei;
- *ischemia tubulară* secundară *vasoconstricției arteriolei*

eferente, ca rezultat al activării compensatorii a SRAA;
- *inflamația post-ischemică*;
- *nefroangioscleroza hipertensivă* este consecința vasculară a HTA (la care contribuie și alți factori, precum îmbătrânirea sau diabetul zaharat).

Diagnostic

Prezența insuficienței renale la un pacient vârstnic, hipertensiv, cu factori de risc cardiovasculari, asociat cu una din următoarele situații este înalt sugestivă pentru NI:
- alte localizări ale bolii ateromatoase (boală aterosclerotică coronariană sau boală vasculară periferică);
- deteriorarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) cu mai mult de 30% post administrare de IECA/ARA2;
- asimetrie renală importantă (peste 1,5 mm) sau un rinichi mic unilateral (< 90 mm), în absența altei patologii renale;
- episoade recurente de edem pulmonar acut.

Ca test de screening se folosește **ultrasonografia**. Pentru vizualizarea arterelor renale se preferă **angiografia prin rezonanță magnetică**.

15.6.2.5. Tratamentul afecțiunilor renovasculare aterosclerotice (HTRV și NI)

Figura 8 prezintă algoritmul de abordare a tratamentului la pacientul cu HTRV.

Tratamentul medicamentos

Este recomandat la pacienții la care funcția renală rămâne stabilă timp de 6-12 luni și TA este controlată adecvat. Alte argumente pentru tratamentul medicamentos sunt: vârstă înaintată, speranță de viață limitată,

comorbidități majore care fac revascularizarea prea riscantă, risc crescut de antecedente de ateroembolism, prezența concomitentă a unei afecțiuni parenchimatoase renale.

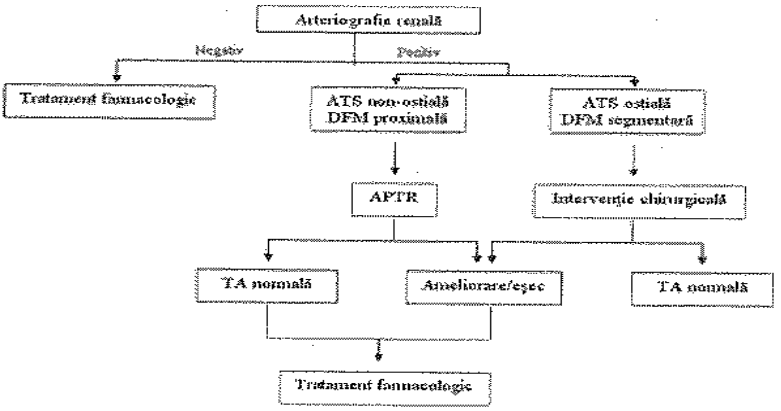


Figura 8. Abordarea tratamentului la pacienții cu HTRV (ATS=ateroscleroză; APTR= angioplastie renală transluminală percutanată).

Antagoniștii canalelor de calciu ocupă un rol preferențial în tratamentul SAR, întrucât nu alterează hemodinamica renală și, din contra, cresc debitul sangvin renal. *Betablocantele* pot fi utilizate ca medicație antihipertensivă, scăzând nivelul activității reninei. *Diureticele* prin depleția hidro-sodată pe care o antrenează pot determina uneori creșterea creatininei.

Terapia de revascularizare renală

Terapia de revascularizare renală este recomandată în următoarele situații:

- HTA dificil de controlat prin medicație, refractară, accelerată sau malignă;
- deteriorarea rapidă a funcției renale sub tratamentul medicamentos al HTA;

- insuficiență cardiacă congestivă la un pacient la care funcția ventriculului stâng este prezervată;
- insuficiență renală indusă de tratamentul cu IECA la pacienți cu SAR semnificativă bilaterală;
- episoade recurente de edem pulmonar acut sau angină instabilă.

Succesul revascularizației este definit, de regulă, ca reducerea creatininemiei cu >20% față de nivelul inițial, în timp ce creşterea acesteia cu >20% este considerată drept eşec, iar rezultatele intermediare sunt interpretate variabil (insucces sau, dimpotrivă, "stabilizarea" funcției renale).

Criteriile *sugestive pentru succesul revascularizării* sunt:

- aspectul angiografic normal al arteriolelor post-stenotice;
- dimensiuni renale >9 cm;
- biopsie renală arătând o bună prezervare a glomerulilor şi a tubilor şi arterio-scleroză minimă;
- indice de rezistivitate intrarenal <0,80 la eco-Doppler;
- insuficiență renală instalată brusc, recent. Valorile creatininei de peste 3-4 mg% sunt de obicei asociate cu disfuncție renală severă; la acești pacienți nu se recomandă revascularizarea, mai ales dacă dimensiunile renale sunt mai mici de 8 cm.
- Ca metodă de revascularizare, cel mai des folosită (peste 95% din cazuri) este ***angioplastia percutană transluminală (APTL).***

*Numeroase studii prospective randomizate efectuate în ultimii ani **NU** au demonstrat ameliorarea controlului tensional, a funcției renale, a evenimentelor cardiovasculare sau a mortalității la pacienții supuși angioplastiei comparativ cu tratamentul medicamentos. Totuşi, angioplastia este utilă în stenozele bilaterale*

strânse (mai mult de 75%), cu HTA severă, necontrolată unde se constată post-intervenţie reducerea tratamentului medicamentos (aproximativ 50% din cazuri)

- ***Revascularizaţia chirurgicală.*** Procedeele chirurgicale cuprind: endarterectomia, pontajul aorto-renal şi pontajul extra-anatomic (din ramuri ale arterelor celiacă sau mezenterică). *Actualmente se consideră că revascularizarea chirurgicală renală ar trebui rezervată doar pacienţilor cu SAR la care se asociază anevrism de aortă cu indicaţie operatorie, leziuni stenotice renale complexe, inaccesibile angioplastiei sau în cazul eşecului angioplastiei.*

15.6.2.6. Particularităţile displaziei fibromusculare (DFM)

DFM este o boală arterială cu etiologie necunoscută, non-inflamatorie, non-aterosclerotică, care afectază predominant arterele mari şi mijlocii, la femei de vârstă tânără, de rasă albă. Patogeneza bolii este incertă.

Teritoriile vasculare de elecţie (în ordine descrescătoare a frecvenţei) sunt: arterele renale, arterele carotide, şi mai rar arterele vertebrale, iliace sau coronare.

În displazia mediei, zonele de stenoză alternează cu dilataţii anevrismale (aspect de colier de perle la angiografie). Leziunile se pot complica cu disecţia mediei sau cu anevrisme şi în aproximativ un sfert din cazuri leziunile pot fi bilaterale.

Manifestările clinice depind de segmentul arterial implicat. Cele mai frecvente sunt: hipertensiunea, accidentul ischemic tranzitor, ischemia cerebrală, anevrismele intracraniene saculare şi disecţiile arteriale.

"Standardul de aur" pentru diagnosticarea DFM îl reprezintă angiografia convenţională, unde aspectul tipic este de „şirag de mărgele" cu stenoze şi dilataţii succesive.

Opțiunile terapeutice includ, ca și în cazul HTRV aterosclerotice, terapia medicamentoasă (vezi mai sus) sau revascularizarea renală prin APTL sau chirurgicală.

Terapia de revascularizare este indicată în următoarele situații:

- *HTRV cu debut recent, în special la tineri;*
- *Pacienții la care valorile tensionale nu sunt controlate în pofida terapiei medicamentoase optime;*
- *Pacienți necomplianți sau care nu tolerează terapia medicamentoasă;*
- *Pacienții la care funcția renală se deteriorează progresiv.*

Se preferă revascularizarea prin APTL, datorită eficienței similare și riscurilor mai reduse.

Tratamentul chirurgical este utilizat la pacienții cu leziuni stenotice renale complexe, inaccesibile angioplastiei sau în cazul eșecului angioplastiei.

15.6.3. Hipertensiunea reno-parenchimatoasă

Hipertensiunea arterială reno-parenchimatoasă (HTRP) este HTA care apare în cursul evoluției bolilor parenchimului renal. Această etiologie este mai frecventă la copil.

Într-o primă etapă diagnosticul este suspectat în fața unui istoric de infecții urinare din copilărie, prezența anomaliilor sedimentului urinar: proteinurie, leucociturie, hematurie, prezența cilindrilor și confirmat printr-o ecografie renală care poate pune în evidență o asimetrie renală sau o anomalie unilaterală. În a doua etapă este necesară demonstrarea responsabilității patologiei renale unilaterale în sindromul hipertensiv. Diagnosticul se bazează pe explorarea SRAA: dozarea reninei active în sângele venos periferic care este crescută, dar mai ales prelevarea separată de renină din venele renale care va

pune în evidență, în caz de responsabilitate a rinichiului afectat, un gradient de renină de peste 1,5 între cele două vene renale.

Etiologia este multifactorială:

- rinichi mic unilateral: hipoplazie segmentară, pielonefrită cronică, nefropatie de reflux, rinichi radic;
- anomalii congenitale: agenezie renală unilaterală, rinichi ectopic sau ptozat ;
- chist renal solitar;
- hidronefroză;
- traumatism renal: disecție de arteră renală, hematom perirenal, etc.;
- tuberculoza urinară;
- tumori renale

Dacă responsabilitatea rinichiului patologic este confirmată prin creşterea secreției de renină, cu un gradient semnificativ, tratamentul trebuie să fie mai întâi medical, făcându-se apel la IECA. În caz de eşec al acestui tratament, sau în cazul unei eventuale pluralități, tratamentul va fi obligatoriu chirurgical, constând în nefrectomia rinichiului patologic, hipersecretor de renină.

15.6.4. Situaţii particulare

15.6.4.1. HTA din nefropatiile glomerulare cronice

Debutul HTA poate fi precoce, în nefropatiile glomerulare (NG) proliferative sau bolile ce asociază afectarea severă a vascularizației intrarenale, în alte cazuri poate fi tardiv, o dată cu diminuarea RFG – vezi cap. *"Nefropatii glomerulare"*.

15.6.4.2. HTA din boala polichistică renală autozomal dominantă a adultului (ADPKD)

Afecțiune ereditară, transmisă autosomal dominant,

întotdeauna bilaterală, ADPKD transformă rinichii în conglomerate de chisturi localizate atât în corticală, cât şi în medulară. HTA apare variabil în 45-80% din cazuri, iar mecanismele patogenice sunt complexe:

- presiunea exercitată de chisturi asupra vascularizaţiei intrarenale şi ischemia consecutivă;
- gradul de afectare a excreţiei Na şi apei;
- afectarea secreţiei substanţelor vasodilatatoare.

15.6.4.3. HTA la pacienţii cu BCR terminală - hemodializaţi

Patogeneza HTA în BRC stadiul final este multifactorială (vezi tabelul 10).

Tabelul 10. Factori implicaţi în patogeneza HTA din BCR terminală.

Excesul de sare şi apă
Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron
Activarea inadecvată a sistemului nervos simpatic şi a baroreceptorilor
Rolul substanţelor vasodepresoare derivate din endoteliu
Rolul substanţelor vasoconstrictoare derivate din endoteliu
Utilizarea eritropoietinei (EPO)
Rolul ionilor divalenţi şi al hormonului paratiroidian
Rolul peptidului natriuretic atrial
Modificări structurale arteriale
Hipertensiunea arterială pre-existentă
Altele
Anemia
Fistula arterio-venoasă
Funcţia tiroidiană

- *Tratamentul cu eritropoietină.* Tratamentul anemiei din BCR cu eritropoietină recombinantă umană (EPO) poate avea diverse efecte secundare, dintre care cel mai frecvent este HTA.

Pentru simplificarea abordării clinice şi mai ales terapeutice s-a conturat clasificarea HTA în două forme patogenice:

- *HTA "volum-dependentă" (hipervolemică),* prezentă la 80-85% dintre pacienţii uremici hipertensivi, răspunde la terapia prin ultrafiltrare şi apare ca o consecinţă a unui bilanţ sodic şi hidric pozitiv, un regim dietetic hipersodat cuplat cu incapacitatea rinichiului de a elimina sodiul şi apa.
- *HTA "cu rezistenţă periferică crescută" (normovolemică)* este prezentă la 15-20% dintre pacienţii uremici hipertensivi, fiind caracterizată prin volumul extracelular normal. Bolnavii cu acest tip de HTA prezintă frecvent, după primele 2 ore sau la sfârşitul şedinţei de dializă, crize hipertensive, episoade de EPA sau accidente ischemice tranzitorii.

Tratament

Managementul HTA la pacienţii dializaţi reprezintă o adevărată provocare şi necesită cunoaşterea amănunţită a proprietăţilor farmacocinetice şi farmacodinamice ale agenţilor folosiţi.

15.6.4.4. HTA la pacienţii cu dializă peritoneală (DP)

Prevalenţa HTA la pacienţii cu DP este de 30-50%, mai mare decât în populaţia generală, dar mai redusă decât la cei cu HD, cel puţin în primii ani de tratament. Obiectivul „greutăţii uscate" este mai dificil de atins la pacienţii cu DP faţă de cei hemodializaţi.

Prevalenţa HTA la pacienţii cu DP creşte după câţiva ani de la iniţierea acestei terapii. Ca şi în HD, în DP, tratamentul HTA se bazează, în primul rând, pe menţinerea în limite normale a volumului extracelular, prin ultrafiltrare şi restricţia aportului de apă şi sare, la care se adaugă, la nevoie, medicaţia antihipertensivă.

15.6.4.5. HTA la pacienţii cu transplant renal

La pacienţii cu transplant renal (TR), HTA are o prevalentă de 50-80%, cauzele putând fi multiple: disfuncţia cronică a grefei renale, terapia imunosupresoare, patologia rinichilor nativi, stenoza arterei renale sau HTA esenţială.

Stenoza arterei grefonului renal este o complicaţie relativ frecventă după TR. Apariţia este, cel mai frecvent, determinată de tehnica chirurgicală. Se manifestă, de regulă, prin HTA refractară şi deteriorarea funcţiei renale, în special după administrarea de IECA.

Medicaţia imunosupresoare, în special inhibitorii de calcineurină, mai ales ciclosporina A (CsA), au un efect prohipertensiv demonstrat.

HTA este un puternic factor predictiv al *supravieţuirii grefei renale.*

Valorile-ţintă ale TA pentru pacienţii cu TR sunt probabil < 135/85 mm Hg pentru cei fără proteinurie şi < 125/75 mm Hg pentru cei cu proteinurie.

Tratamentul cuprinde măsuri adecvate factorilor determinanţi. Acestea includ: tratamentul corect al episoadelor de rejet acut, reducerea adecvată a corticosteroizilor şi inhibitorilor de calcineurină, revascularizarea stenozei arterei grefonului, nefrectomia rinichilor nativi, corecţia hipervolemiei şi a poliglobuliei, medicaţia antihipertensivă adecvată.

15.7. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ MALIGNĂ

15.7.1. Definiţie

Hipertensiunea arterială malignă (HTAM) este un sindrom clinic caracterizat prin *creşterea marcată a TA*, asociată cu leziuni arteriolare acute (*arteriolită* sau *vasculopatie hipertensivă*), ce interesează în special rinichii, cordul şi sistemul nervos central.

15.7.2. Epidemiologie

HTAM poate apare la pacienţi anterior normotensivi sau cu HTA preexistentă. Vârsta medie de diagnostic este 40 de ani. Sexul masculin, rasa neagră, tabagismul şi HTA secundară reprezintă factori de risc.

15.7.3. Etiologie

Ca şi HTA „benignă", HTAM poate fi:

- *esenţială* (1% din totalul cazurilor cu HTA esenţială dezvoltă HTAM);
- *secundară* (de exemplu: sarcină, intoxicaţie cu cocaină, tratamente cu IMAO sau contraceptive orale, sevraj de alcool, beta-blocante sau alfa-stimulante, stenoza arterei renale, feocromocitom, hiperaldosteronism primar, hiper- şi hipotiroidie, coarctaţie de aortă etc.).

15.7.4. Patogeneză

Factorul cel mai important este creşterea severă şi adeseori bruscă a TA, ceea ce indică rolul esenţial al *stressului hemodinamic* asupra endoteliului vascular. Lezarea endoteliului determină *pierderea autoreglării* tonusului arteriolar şi *creşterea permeabilităţii* peretelui vascular.

15.7.5. Anatomie patologică

Modificările morfopatologice renale caracteristice HTAM sunt *leziunile endoteliale şi arteriolare* şi *ischemia glomerulară*.

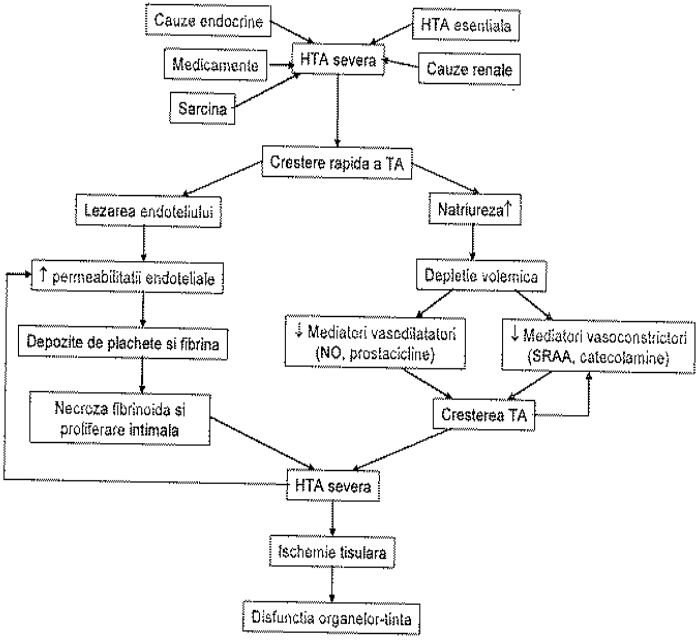


Figura 10. Patogeneza HTAM.

15.7.6. Manifestări clinice

Manifestările clinice ale HTAM reflectă afectarea organelor-țintă. *TA* este crescută variabil, cu valori ce depășesc 150/100 mmHg, dar care pot ajunge chiar până la 290/180 mmHg. Un istoric de HTA cronică poate fi regăsit la mulți, dar nu la toți pacienții.

- *Manifestările oculare* includ retinopatia, coroidopatia și neuropatia optică.
  - *hemoragiile retiniene* apar precoce;
  - lezarea endoteliului duce la infiltrarea și depozitarea proteinelor plasmatice în retina posterioară, sub forma *exsudatelor dure*;
  - petele cu aspect de „smocuri de vată" sunt de fapt *infarcte* ischemice ale fibrelor nervoase. Neuropatia optică survine tardiv;
  - *edemul papilar* denotă tumefierea discului optic și se manifestă inițial prin hiperemie, dispariția pulsațiilor venoase și ștergerea marginilor discului.
- *Manifestările cardiace*. HTAM poate debuta prin complicații cardiace precum *insuficiență cardiacă acută și edem pulmonar acut, angină pectorală, infarct miocardic* sau, mai rar, *disecție de aortă*. *Hipertrofia ventriculară stângă* se întâlnește la 75% dintre pacienți și este inițial concentrică, apoi excentrică.
- *Manifestările neurologice*: *cefalee, amețeli, atacuri ischemice tranzitorii și accidente vasculare ischemice, hemoragii cerebrale și subarahnoidiene*. *Encefalopatia hipertensivă* se manifestă prin cefalee, greață, vărsături, tulburări vizuale, obnubilare, convulsii, cecitate corticală și, uneori, semne neurologice de focar.
- *Manifestări renale și hidro-electrolitice*. Afectarea renală este frecventă, de severitate variabilă, și se

manifestă cu *proteinurie moderată,* subnefrotică, *microhematurie* şi grade variabile de *insuficienţă renală. Alcaloza metabolică hipokaliemică* poate apare ca expresie a hiperaldosteronismului secundar depleţiei volemice.

- *Tulburări hematologice. Anemia hemolitică microangiopatică*, cu prezenţa de schizocite, trombocitopenie şi creşterea PDF, se întâlneşte frecvent. VSH este adesea crescută.

15.7.7. Diagnostic

Evaluarea iniţială trebuie să se concentreze pe decelarea *semnelor de afectare a organelor-ţintă*: SNC, cord, rinichi, fund de ochi. Complicaţiile acute cu risc vital, precum AVC, infarctul miocardic şi disecţia de aortă, trebuie imediat depistate.

Investigaţiile iniţiale includ: HLG completă, electroliţi, uree, creatinină, examen de urină, radiografie toracică şi ECG. Ecografia renală M, 2-D şi Doppler poate fi utilă atunci când se suspectează SAR şi pentru măsurarea dimensiunilor renale. Dacă există tulburări neurologice, o explorare CT sau RMN cerebrală este indicată pentru a exclude o leziune focală, dar în prezenţa insuficienţei renale, folosirea substanţelor de contrast trebuie evitată. Este necesară, de asemenea, monitorizarea atentă a TA, a echilibrului hidro-electrolitic şi a funcţiei renale.

Odată ce pacientul este stabilizat, trebuie realizate investigaţii pentru *diagnosticul etiologic* al HTAM. Biopsia renală este indicată atunci când se suspectează o glomerulonefrită sau o vasculită, respectiv în prezenţa unui sindrom nefritic. Stenoza arterei renale trebuie exclusă la pacienţii vârstnici, la cei cu asimetrie renală, cu sufluri abdominale sau cu alte semne de ateroscleroză sistemică.

15.7.8. Prognostic

Prognosticul HTAM netratate este extrem de rezervat, cu o rată de supraviețuire la 1 an de numai 65% la pacienții cu retinopatie hipertensivă de gradul III şi 21% la cei cu gradul IV. Cauzele de deces (în ordinea frecvenței) sunt: complicațiile uremiei, accidentele cerebrovasculare, insuficiența cardiacă, infarctul miocardic acut şi disecția de aortă.

15.7.9. Tratament

De regulă, *normalizarea rapidă a TA nu este necesară şi trebuie evitată*, deoarece poate precipita ischemia cerebrală sau coronariană. Depleția volemică şi/sau prezența unor afecțiuni cardiace sau cerebrovasculare cronice pot creşte riscul reacțiilor adverse la tratamentul antihipertensiv. De aceea, în HTAM necomplicată, TA nu trebuie scăzută cu mai mult de 20% sau până la aproximativ 160-170/100-110 mm Hg în primele 24 h. Diureticele trebuie evitate, cu excepția edemului pulmonar acut sau a hiperhidratării asociate insuficienței renale.

Principalele medicamente utilizate în HTAM, ca şi în alte urgențe hipertensive, sunt prezentate în tabelul 11.

Tabelul 11. Principalele medicamente utilizate în HTAM și în alte urgențe hipertensive.

Agent	Calea de adm.	Doza inițială	Doza min.-max.	Durata de instalare a efectului	Durata de acțiune	Observații
Nitroprusiat	P.I.V.	0,5 µg/kg/min	0,5-10 µg/kg/min	1-2 min	2-3 min	Toxicitate tiocianat
Labetalol	I.V.	20 mg	20-80 mg repetat la 10-15 min	5 min	2-6 h	Se oprește dacă nu se obține răspuns după o doză totală de 300 mg
	P.I.V.	0,5 mg/min	0,5-2 mg/min	5-30 min	2-6 h	
	P.O.	200-400 mg	200-400 mg la fiecare 2-4 h (max. 2400 mg)	0,5-4 h	8-12 h	De evitat la cazurile cu contraindicații pentru beta-blocante
Nitroglicerina	P.I.V.	5-10 µg/min	5-100 µg/min	2-5 min	5-10 min	Folosirea îndelungată poate induce toleranță
Trimetaphan	P.I.V.	0,5 mg/min	0,5-5 mg/min	1-5 min	5-15 min	Disfuncție SN autonom

Hidralazina	I.V.	10 mg	5-20 mg la fiecare 20-30 min (max. 50 mg)	5-15 min	2-6 h	Tahicardie reflexă
Propranolol	I.V.	0,5-1 mg	0,5 mg la fiecare 5 min (max. 6 mg)	1-2 min	4-12 h	De evitat la cazurile cu contraindicații pentru beta-blocante
Fentolamina	P.I.V.	0,5-1 mg bolus I.V. sau 1 mg/min P.I.V.	1-5 mg/min	1-5 min	15-60 min	Tahicardie
Enalapril	I.V.	0,625-1,25 mg	1,25 mg la 6 h	10-60 min	2-6 h	Prudență în stenoza arterelor renale şi deshidratări
Minoxidil	P.O.	2,5-5 mg	5 mg la fiecare 4 h (max. 20 mg)	0,5-4 h	8-24 h	Tahicardie reflexă

CAPITOLUL 16

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

16.1. DEFINIŢII

Insuficienţa renală acută (IRA) este un sindrom cu etiologie şi severitate foarte variată care se defineşte prin reducerea rapidă (ore până la săptămâni) a ratei de filtrare glomerulare (RFG), fenomen ce duce la retenţie azotată. IRA poate afecta rinichi anterior indemni sau rinichi cu leziuni cronice preexistente.

Termenul de IRA nu defineşte corespunzător fenomenele complexe şi dinamice care au loc într-o afectare renală acută complexă. Din aceste motive termenul de IRA a fost înlocuit în literatura de specialitate cu „*Acute Kidney Injury*" (AKI) ceea ce în limba română ar putea fi asimilat cu „Leziune Acută a Rinichiului" (LAR). Acest termen cuprinde mult mai fidel totalitatea modificărilor care au loc în momentul agresiunii acute renale ramânând ca termenul IRA să fie rezervat numai stadiilor avansate de LAR. Definitia este redată în tabelul 1.

16.2. EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa LAR este în continuă creştere. Motivele sunt multiple:

Tabelul 1. Clasificarea/stadializarea LAR conform KDIGO 2011.

STADIUL	CRITERIUL CREATININEI SERICE	CRITERIUL DIUREZEI
1	Creşterea creatininei cu ≥ 0.3 mg/dl sau creşterea cu ≥ 1,5 – 1,9 x valoarea bazală a creatininei	Diureza < 0.5 ml/kg/h pentru 6 – 12 ore
2	Creşterea creatininei cu ≥ 2.0- 2.9 x valoarea bazală a creatininei	Diureza < 0.5 ml/kg/h ≥ 12 ore
3	Creşterea creatininei ≥ x 3 faţă de valoarea bazală a creatininei sau creatinina ≥ 4.0 mg/dl sau terapie de supleere renală *	< 0.3 ml/kg/h pt ≥ 24 ore sau anurie pt ≥ 12 ore

Pentru clasificare este necesar un singur criteriu (creatinina sau diureza), prevalând cel cu severitate mai mare
*Pacientii care fac dializă vor fi încadraţi în stadiul 3, indiferent de valorile creatininei/diurezei în care se află, dacă încep tratamentul de supleere renală

- *Stabilirea unor criterii uniforme de definiţie, în care definiţia LAR începe de la o creştere a creatininei serice de cel puţin 1,5 x valoarea bazală sau > 0,3 mg/dl.*
- *Creşterea speranţei de viaţă a populaţiei*, incidenţa LAR fiind mai mare la persoanele > 65 ani.
- *Creşterea utilizării investigaţiilor imagistice care folosesc substanţe de contrast iodate.*
- *Incidenţa crescândă a sepsisului,* mai ales în secţiile de terapie intensivă.
- *Infecţiile*, în general, rămân o cauză importantă; acestea includ şi pe cele cauzate de leptospira, hantavirus sau la pacienţii infectaţi cu virusul HIV.

- Utilizarea fără aviz şi tot mai frecvent a *medicamentelor nefrotoxice* (de ex., antiinflamatoarele nesteroidiene) şi asocierea acestora cu alte medicamente care le amplifică efectul toxic (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei - IECA - sau blocanţii receptorilor de angiotensină – ARA2).
- *Abuzul de droguri sau consumul unor preparate naturiste toxice.*
- *Intervenţiile chirurgicale* sunt asociate cu o incidenţă variabilă a LAR în funcţie de tipul intervenţiei.
- *Prelungirea supravieţuirii la pacienţii cu neoplasme*, precum şi tratamentul chimioterapic agresiv reprezintă o altă cauză care contribuie în prezent la creşterea incidenţei LAR.
- Epidemiologia pozitivă a BCR în lume, ştiut fiind faptul că persoanele cu BCR au risc crescut de a dezvolta LAR faţa de persoanele fără BCR.

16.3. CLASIFICARE

Clasificarea etiopatogenica a LAR este redată în tabelul nr.2.

Tabelul 2. Clasificarea etiopatogenică a LAR

LAR de cauză prerenală
a. ***Hipovolemie***
• Hemoragii: posttraumatice, digestive, chirurgicale etc.;
• Pierderi gastrointestinale: diaree, vărsături, sonde nasogastrice etc.;
• Pierderi renale de lichide: abuz de diuretice, diureză osmotică (diabet zaharat) etc.;
• Pierderi prin tegumente şi mucoase: arsuri, hipertermie, transpiraţii profuze;

- Sechestrare de lichide în spațiul III: pancreatite, hipoalbuminemii, peritonite, etc.

b. Scăderea debitului cardiac

- Leziuni miocardice, pericardice, valvulare, ale sistemului excitoconductor;
- Embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară, ventilație mecanică cu presiuni pozitive.

c. Vasodilatație sistemică

- Droguri: hipotensoare, anestezice, intoxicații cu droguri variate;
- Septicemii, insuficiență hepatică, anafilaxie.

d. ***Vasoconstricție renală:*** tratament cu noradrenalină, ergotamină, hipercalcemii, ciclosporină;

e. ***Creșterea vâscozității sanguine*** (mielom, macroglobulinemii, policitemie).

f. ***Interferarea mecanismelor de autoreglare renală în contextul unei hipoperfuzii preexistente*** (tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene și/sau IEC în insuficiența cardiacă, în stenoza bilaterală de arteră renală, în insuficiența hepatică (ciroza), etc.

LAR de cauză renală

a. necroza tubulară acută

- ***NTA ischemică*** - consecință a ischemiei severe și/sau persistente.
- ***NTA toxică*** determinată de:

Toxine exogene:

- Medicamente: antibiotice, antivirale: (aminoglicozide, aciclovir, amfotericină B, pentamidină, foscarnet), analgezice și anti-inflamatoare nesteroidiene, anestezice (enfluran), chimioterapice și imunosupresoare (cisplatin, ifosfamidă, ciclosporină, metotrexat), substanțe de contrast iodate;
- Solvenți organici: etilenglicol, toluen, benzen, tetraclorură de carbon, tetraetilplumb,
- Otrăvuri sintetice și naturale: venin de șarpe, ciuperci toxice, paraquat; toxine bacteriene;

- Substanţe de contrast;

Toxine endogene:

- Pigmenţi;
- Hemoglobină – hemoliză indusă de: transfuzii incompatibile, malarie, venin de şarpe sau păianjeni, droguri, proteze valvulare, circulaţie extracorporeală;
- Mioglobină – rabdomioliză cu mioglobinurie din: sindroame de strivire, electrocutări, hipo şi hipertermie, delirium tremens, sindroame convulsive, boli infecţioase (influenza, legioneloză, mononucleoză, tetanos), polimiozite, dermatomiozite, etc;
- Methemoglobină; Cristaloizi (depuşi intrarenal): acid uric, calciu, oxalaţi; Produşi de necroză tumorală (mielom, alte neoplazii).

b. Leziune acută intrinsecă a rinichilor secundară bolilor vaselor mari renale

- Obstrucţia de artere renale: tromboză, ateroembolism, anevrism disecant de aortă abdominală, etc
- Obstrucţia de vene renale: compresiuni, tromboze;

c. Leziunea acută intrinsecă a rinichilor secundară afectării vaselor mici sau glomerulilor

- Glomerulonefrite sau vasculite
- Sindroame de hipervâscozitate sanguină: policitemia vera, mielomul multiplu, etc
- Sindromul hemolitic şi uremic sau purpura trombotică trombocitopenică primară sau secundară;
- Hipertensiunea malignă, boala ateroembolică, cocaină, amfotericină B.

d. ***Leziune acută intrinsecă a rinichilor prin nefrite tubulo-interstiţiale acute***

- **LAR de cauză postrenală** determinată de:
  - Obstrucţii ureterale intraluminale (calculi, cheaguri, tumori etc.), intramurale (edem postoperator, fibroze induse de BK etc.),

extraureterale (tumori, fibroză retroperitoneală, ligatură iatrogenă, etc.);
- Obstrucţii de col vezical – tumori, calculi, infecţii, ganglioplegice, antidepresive triciclice, adenom periuretral;
- Obstrucţii uretrale tumori, stricturi, fimoză

16.4. FIZIOPATOLOGIE

16.4.1. Fiziopatologia leziunii acute a rinichilor de cauză prerenală

În LAR prerenală scăderea FG şi creşterea retenţiei azotate nu au la bază leziuni renale (glomerulare şi/sau tubulointerstiţiale). Hipovolemia declanşează mecanisme adaptative (vezi fig nr.1). Hipoperfuziile severe şi persistente pot induce NTA. Se însoţeşte de apoptoza şi necroza celulor tubulare. Ca urmare rinichiul îşi pierde capacitatea de concentrare, astfel că densitatea urinară scade la 1010 şi îşi pierde capacitatea de economisire a Na (Fe Na >1% şi Na urinar > 20mEq/l, iar IIR devine >1).

Fiziopatologia NTA toxică: mecanisme lezionale multiple şi frecvent mixte:

- vasoconstricţie intrarenală şi hipoperfuzie ce pot fi induse de substanţe de contrast iodate, ciclosporină (mediate de endotelina 1), hipercalcemie;
- efecte toxice celulare directe: aminoglicozidele, aciclovirul, foscarnetul, cisplatina;
- mecanisme mixte: vasoconstricţie şi efect toxic tubular: amfotericina B, substanţe toxice endogene;
- alte mecanisme lezionale: obstrucţie tubulară şi retrodifuzia filtratului glomerular: substanţe de contrast iodate etc.

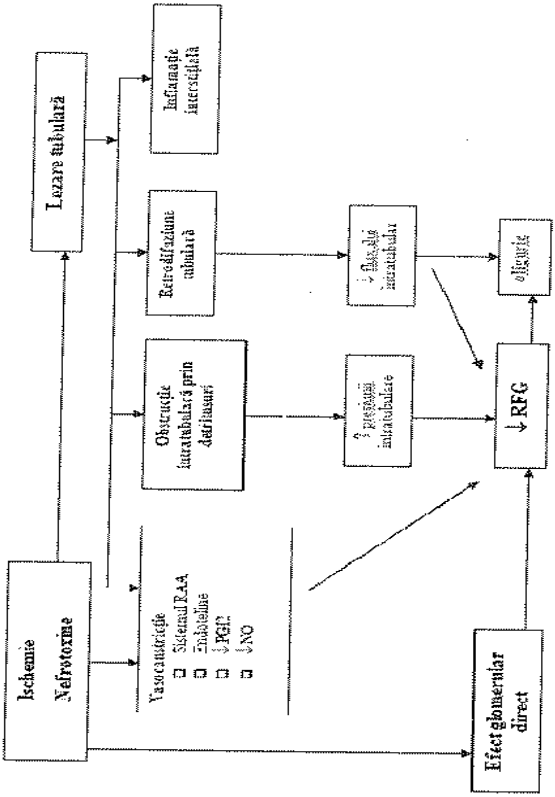


Figura 1. Fiziopatologia LAR.

16.5. DIAGNOSTICUL LEZIUNII ACUTE A RINICHILOR

16.5.1. Diagnosticul şi evaluarea clinică a pacientului cu leziune acută a rinichilor

Tabloul clinic al LAR este extrem de variabil, în funcţie de tipul de agresiune asupra rinichiului.

Pacientul cu IRA poate prezenta:

- semnele şi simptomele unei boli sistemice sau generale;
- oligurie / anurie (doar în 50% din cazuri!);
- semne de hiper- sau deshidratare;
- semne sugestive pentru dezechilibre electrolitice şi acido-bazice (datorate acidozei metabolice, hiperkalemiei, hipo- sau hipernatremiei);
- semne şi simptome datorate uremiei (intoleranţă digestivă, encefalopatie uremică, astenie intensă etc.);
- artralgii, febră, rush cutanat.

Odată afirmată suspiciunea clinică de LAR confirmarea diagnostică nu trebuie să întârzie. Esenţiali sunt noii parametri utilizaţi pentru detecţia precoce.

16.5.2. Detecţia precoce a LAR

În prezent, există o serie de astfel de biomarkeri, serici sau urinari specifici şi sensibili care pot depista disfuncţia renală înaintea creşterii creatininei. Aceştia sunt: *Cistatina C, Lipocalina asociată gelatinazei neutrofilice (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocaline), Interleukina-18, Kidney injury molecule-1 (KIM-1), N-acetil-beta-glucozaminidaza (NAG).*

16.5.3. Strategii de diagnostic (pozitiv şi diferenţial)

În faţa unui pacient cu retenţie azotată trebuie răspuns la următoarele întrebări:

- **Este afectarea renală acută sau cronică?**
- **Există obstrucţie de tract urinar (şi deci LAR obstructivă)?**
- **Există vreo ocluzie vasculară majoră?**
- **Sunt elemente sugestive pentru hipovolemie**

(adevărată sau relativă), deci pentru LAR prerenală?

- **Sunt elemente sugestive pentru patologie parenchimatoasă renală, alta decât NTA?**

16.5.3.1. Este afectarea renală acută sau cronică?

Tabelul 3. Diagnostic diferențial LAR/BCR.

IRA	BCR
Rinichii sunt de dimensiuni normale	Rinichi mici ecografic (excepția amiloidoza renală, rinichiul polichistic sau tumoral, rinichiul diabetic).
Anemia este de regulă absentă	Anemie normocitară, normocromă
Funcție renală normală în antecedente	Retentie azotată în antecedente
HTA este de regulă absentă sau mai puțin severă	antecedente de patologie care poate afecta rinichii: HTA severă, diabet zaharat, boli de sistem, gută
Lipsesc leziunile de osteodistrofie renală	Leziuni de osteodistrofie renală
Lipsesc modificările tegumentare din uremia cronică	Impregnație teroasă a tegumentelor, prurit

16.5.3.2. Există obstrucție de tract urinar (și deci leziune acută a rinichilor obstructivă)?

Ecografic se decelează obstrucție subvezicală – glob vezical, obstrucție supravezicală bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic – distensie pielocaliceală sau ureterohidronefroză.

16.5.3.3. Există ocluzie vasculară majoră?

Tabelul 4. Diagnosticul ocluziei vasculare majore.

	Tromboza de venă renală	Ocluzia de arteră renală
Antecedente recente	sindrom nefrotic, deshidratare	traumatisme abdominale, cardiopatii emboligene
Manifestări clinice	durere lombară și în flancuri, tensiune în lombe, hematurie microscopică, eventual reducerea asimptomatică a diurezei	durere lombară sau în flancuri, grețuri, vărsături, boală cardiacă emboligenă, tensiune lombară anurie (dacă ocluzia este bilaterală);
Manifestări biologice	microhematurie, proteinurie nefrotică	hematurie, leucocitoză, proteinurie, TGO, TGP, LDH crescute;
Investigații paraclinice	ecografic – rinichiul mult crescut în dimensiuni în primele 24 h - 7 zile, CT / angio-CT – prezența trombului	urografie – absența opacifierii renale, nefroscintigramă – fără acumularea radiotrasorului în rinichiul afectat, arteriografie – lipsa opacifierii arterelor renale.

16.5.3.4. Diagnosticul celorlalte forme etiopatogenice *este realizat în funcţie de anamneză, examenul clinic şi investigaţiile paraclinice* (vezi cap. corespunzător).

- Anamneza – pacientul sau anturajul ar putea furniza date extrem de folositoare despre tipul şi durata simptomelor generale şi urinare, despre volumul urinii, intervenţii chirurgicale recente sau droguri administrate recent;
- Analiza urinii joacă un rol esenţial în evaluarea etiologiei LAR, în special în diferenţierea IRA prerenală de NTA ischemică.

Tabelul 5. Diagnostic diferenţial LAR prerenală/NTA.

Indice	LAR pre-renală	NTA
Sediment urinar	Sărac, cel mult cilindri hialini	Anormal
Densitate urinară	>1020	≈1010
Osmolaritate urinară (mOsm/kg H_20)	>500	>300
Sodiu urinar (mmol/l)	<20	>40
Fracţia de excreţie a sodiului	<1	>2
Fracţia de excreţie a ureei	<35	>35

- **Sedimentul urinar** – este unul din cele mai vechi şi mai utilizate teste pe:
  - *în glomerulopatii, vasculite sistemice* – hematii deformate, cilindri hematici şi proteinurie moderată/severă;
  - *în nefrita interstiţială acută alergică* – leucociturie sterilă, eozinofilurie.
- **Sodiul urinar** şi **fracţia de excreţie a sodiului** (FeNa) – concentraţia de sodiu urinar tinde să fie mică în LAR prerenală (< 20 mmol/l)

deoarece rinichiul reuşeşte să conserve sodiul, şi peste 40 mmol/l în NTA, secundar lezării tubulare;
- **Investigaţiile imunologice** (ANCA, C_3, C_4, ANA total, Ac anti membrană bazală glomerulară) sunt mandatorii la pacienţii cu LAR prin vasculite/glomerulomefrite.

- Puncţia-biopsie renală (PBR) nu este în general indicată în IRA funcţională şi în NTA. În cazurile în care IRA este însoţită de sindrom glomerular, PBR trebuie realizată de urgenţă, existând suspiciunea majoră de glomerulonefrită rapid progresivă/vasculită sistemică.

16.5.3.5. Diagnosticul complicaţiilor ameninţătoare de viaţă

Complicaţiile care apar în LAR sunt atât de frecvente, încât mulţi autori le includ în semnele clinice ale bolii. Acestea sunt:

- *Complicaţii cardio-vasculare:*
  - tulburări de ritm şi conducere de toate tipurile, în special prin diselectrolitemie;
  - insuficienţă cardiacă congestivă prin hiperhidratare, HTA, acidoză;
  - hiper sau hipotensiune arterială prin hidratare necorespunzătoare;
  - edem pulmonar acut (consecutiv hiperhidratării, mai rar disfuncţiei miocardice);
  - pericardita apare în 1-18% din cazuri şi are de cele mai multe ori etiologie mixtă şi se însoţeşte de risc de tamponadă;
  - embolia pulmonară este legată cel mai frecvent de boala de bază;
- *Complicaţii gastro-intestinale:*
  - anorexie, greţuri şi vărsături, dureri abdominale, ileus paralitic, pseudoabdomen acut;
  - hemoragie digestivă superioară, secundară: gastritei erozive din cadrul IRA; leziunilor

gastrice secundare sondelor de aspiraţie nazo-gastrice; sindroamelor hemoragipare proprii IRA; cirozei hepatice nediagnosticată anterior; heparinizării din cursul şedinţelor de dializă etc.

- *Complicaţii hematologice:*
  - Anemia moderată datorată: scăderea eritropoiezei, hemoliză, hemoragii, hemodiluţie;
  - Leucocitoza este prezentă constant, chiar şi în absenţa infecţiilor.
  - Defectele în hemostază: alterări calitative în funcţia plachetară, inhibiţia formării de trombocite, scăderea sintezei unor factori ai coagulării, trombocitopenie;
  - Coagularea intravasculară diseminată poate complica mai frecvent acele forme de LAR la baza cărora stau septicemiile, şocul toxico-septic, insuficienţa multiplă de organe şi sisteme.
- *Infecţiile - localizate la nivelul*
  - aparatului respirator (traheite, bronşite, bronhopneumonii) - 50% din toate cazurile de LAR. Dintre cauze amintim: alterarea clearance-ului bronşic, intubaţie orotraheală şi ventilaţie mecanică, aspiraţia lichidelor după vărsături etc.;
  - aparatului urinar – cauze: cateterizarea vezicală, absenţa efectului de spălare exercitat de urină, sensibilitatea rinichilor lezaţi la factori infecţiosi;
  - plăgilor;
  - cateterelor centrale sau periferice;
  - peritoneului (în cazul dializei peritoneale).

  10-25% din bolnavi dezvoltă septicemii secundare.
- *Deficienţe în vindecarea rănilor*
- *Modificări neurologice şi psihice.* Apar mai frecvent în formele medii şi severe de NTA tratate conservator şi se manifestă prin: confuzie, stupor, letargie, comă; stare de agitaţie, hiperreflectivitate, tremurături, asterixis; tulburări de comportament: anxietate, paranoia; convulsii. Manifestările

neurologice răspund favorabil la tratament prin dializă şi sunt rare la bolnavii bine dializaţi.

- *Tulburări hidroelectrolitice şi acido-bazice:*
  - **Retenţia hidro-salină.**
  - **Hiperpotasemia** apare chiar şi în absenţa aportului exogen de K din cauza eliberării K^+ din celule şi scăderii eliminărilor urinare.
  - **Hipopotasemia** se instalează mult mai rar, mai ales în NTA cauzată de pierderi digestive sau după corectarea rapidă a acidozei fără repleţie adecvată de K.
  - **Hipernatremia** poate fi legată de pierderi renale excesive de apă, transpiraţii excesive, diabet insipid, sindrom Conn, sindrom Cushing.
  - **Hiponatremia** se instalează mai ales ca rezultat al excesului de diuretice, insuficienţă cardiacă, nefrita cu pierdere de sare, diaree, vărsaturi, carbamazepină, clorpropamid, SIADH, boala Addison, sindrom nefrotic, ciroză hepatică.
  - **Hipocalcemia** – se instalează în 1-2 zile de la debutul NTA, calcemia scăzând la 6-8 mg/dl. Cauzele hipocalcemiei sunt reprezentate de: hiperfosfatemia moderată, hipoalbuminemie, creşterea rezistenţei scheletului la acţiunea PTH, deficitul de 25 $(OH)D_3$
  - **Hipermagnezemia**. Nivelul plasmatic al Mg depăşeşte rar 4 mEq/l;
  - **Acidoza** – apare din cauza producţiei endogene de radicali acizi, prin catabolism proteic şi mai puţin prin arderile incomplete ale glucidelor şi lipidelor, în contextul alterării eliminărilor renale.

16.6. EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC:

Evoluţia pacienţilor cu LAR este imprevizibilă şi depinde de etiologia afectării renale şi de locul de proveniență

al pacienţilor (secţii medicale, chirurgicale, terapie intensivă, etc.). Cu toate progresele înregistrate în medicină, mortalitatea rămâne în continuare inaceptabil de ridicată, (aprox. 50%), atât în timpul spitalizării sau pe termen scurt (28 zile, 1 an) cât şi pe termen lung, astfel încât la 10 ani după LAR supravieţuiesc doar 64% din pacienţi. LAR creşte riscul de a dezvolta ulterior BCR. După 10 ani de la diagnosticul de LAR, 61,6 % din pacienţi prezentau un grad de afectare renală, factorii determinanţi fiind reprezentaţi de vârstă, comorbidităţi asociate şi disfuncţie renală la externare. Pe de altă parte, numărul celor care necesită dializă la 5-10 ani după un episod de LAR nu este atât de mare, fiind cuprins între 1,7% şi 5%.

16.7. TRATAMENT

Obiectivele tratamentului la pacientul cu LAR sunt multiple, urmărind:

- **Tratamentul complicaţiilor ameninţătoare de viaţă;**
- **Refacerea echilibrului hidric şi restaurarea perfuziei renale;**
- **Managementul sepsisului;**
- **Tratamentul patogenic;**
- **Evaluarea indicaţiilor pentru iniţierea terapiei de substitutie a funcţiei excretorii renale;**
- **Terapia de menţinere: asigurarea nutriţiei adecvate a pacientului cu IRA; controlul glicemic adecvat; stabilirea necesităţilor hidro-electrolitice; prevenirea şi tratamentul complicaţiilor survenite;**
- **Monitorizarea evoluţiei şi a eficacităţii tratamentului;**
- **Evaluarea la *distanţă a funcţiei/statusului renal.***

16.7.1. Tratamentul complicaţiilor ameninţătoare de viaţă

16.7.1.1. Hiperkaliemia impune efectuarea de urgenţă a unei electrocardiograme. Dacă există semne electrocardiografice, hiperkalemia este reală şi necesită tratament de urgenţă.

- Hiperkaliemia cu risc vital (potasiu de 6,5-7 mEq/l asociat cu modificări ECG) necesită iniţierea de urgenţă a dializei.
- Până la iniţierea HD tratamentul de urgenţă al hiperkalemiei cuprinde măsuri pentru: *limitarea excitabilităţii miocardice, transferul potasiului în celulă şi îndepărtarea potasiului din organism (vezi cap. Hiperkaliemia).*

16.7.1.2. Edemul pulmonar acut – secundar în majoritatea cazurilor hiperhidratarării, cordul putând fi indemn. Tratamentul EPA este cel clasic, la care se adaugă **ultrafiltrarea (îndepărtarea excesului de lichide) prin hemodializă de urgenţă:**

16.7.1.3. Acidoza metabolică – se tratează prin bicarbonat de Na soluţie molară 8,45% (vezi cap. *Acidoza metabolică*). Trebuie avut în vedere că 100 ml bicarbonat aduc şi 100 mEq de Na, fiind o soluţie bună de aport de Na fără aport lichidian în hiponatremii, dar şi aport de Na care trebuie evitat în hipernatremii (de exemplu în deshidratări).

16.7.1.4. Hemoragia digestivă superioară din cursul gastritei acute erozive: se recomandă inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), blocanţi de receptori H2 (ranitidină, famotidină, nizatidină), sucralfat, alcoolizare endoscopică în caz de sângerare activă detectată endoscopic.

16.7.1.5. Complicaţiile uremiei (pericardită, encefalopatie uremică) – epurare extrarenală (hemodializă intermitentă sau continuă).

16.7.2. Terapia de refacere a echilibrului hidric şi de restaurare a perfuziei renale

Restaurarea perfuziei renale este imperios necesară în LAR şi se realizează în principal prin:

- înlăturarea cauzei care a dus la hipovolemie absolută sau relativă;
- hidratarea adecvată (de regulă parenterală) în cazurile cu deshidratare;
- înlăturarea medicaţiei care interferă cu autoreglarea renală (IECA, sartani, AINS); înlăturarea medicaţiei nefrotoxice.

Reechilibrarea hidroelectrolitică se realizează prin umplere vasculară, sub controlul presiunii venoase centrale (PVC).

16.7.2.1. Dacă PVC <2 cm H_2O, pacientul este hipovolemic şi necesită umplere vasculară. Soluţiile utilizate în acest scop trebuie să rămână în spaţiul intravascular şi să fie apropiate de compoziţia fluidelor pierdute (care au determinat deshidratarea); se vor utiliza în acest sens:

- *soluţii cu putere coloid-osmotică mare* (sânge, plasmă, albumină umană) sau *soluţii izotonice* (clorură de sodiu 0,9% sau bicarbonat 1,4%);
- *sângele* se va administra întotdeauna când Hb <10 g/dl, iar *albumina*, când valoarea ei serică este <25 g/dl;
- nu se vor administra niciodată soluţii glucozate, deoarece prin metabolizarea glucozei, rezultă apă liberă, care scade tonicitatea mediului intravascular;
- *soluţiile bicarbonatate* sunt în mod particular

eficiente în prevenția/tratamentul stadiilor incipiente ale LAR datorate mioglobinuriei, hemoglobinuriei, hiperuricemiei severe; alcalinizarea urinii reduce semnificativ toxicitatea tubulară a acestor substanțe, iar în cazul acidului uric previne, în plus, precipitarea cristalelor de acid uric.

Nu a fost evidențiată o superioritate a albuminei, a soluțiilor coloidale sau a soluțiilor saline hipertone față de soluția salină izotonă, în ceea ce privește rata mortalității.

16.7.2.2. Dacă PVC >8 cm H_2O, se oprește aportul sodat și se reconsideră situația; în formele cu hTA și PVC >10 cm H_2O se presupune existența unui șoc cu răsunet cardiac și se recurge la droguri cardiotonice sau/și vasoactive.

Principalele droguri vasoactive sunt redate în tabelul nr. 6.

- *Diuretice:*
  - **Furosemidul** administrat precoce în LAR toxică și ischemică crește debitul urinar și filtrarea glomerulară. Tratamentul se pare că nu are impact asupra scăderii mortalitatii, recuperării renale sau necesității efectuării dializei, singurul beneficiu fiind creșterea diurezei și un "confort" sporit în managementul lichidelor. Administrarea furosemidului este mai eficace și mai puțin toxică în perfuzie continuă (10-30 mg/oră). Utilizarea furosemidului este indicată doar după refacerea volemică.

- *Alte terapii provenite din date experimentale sunt: celulele stem hematopoietice, eritropoietină umană* recombinată genetic, *prostaglandina E1* sau agenții antiapoptotici - inhibitori de caspază, inhibitori de calpaină, serin-proteaza sunt în curs de evaluare.

Tabelul 6.

AGENTUL	ACȚIUNI	UTILITATE
Dopamina	crește diureza	utilizarea sa a fost abandonată; efecte secundare notabile: aritmii, ischemie, imunosupresie
Fenoldopam	crește eliminarea urinară de Na, scade rezistențele vasculare sistemice crește fluxul sangvin renal	Nu sunt suficiente date clinice care sa-i susțină utilitatea
Factorul natriuretic atrial	crește presiunea intraglomerulară și RFG creșterea eliminării urinare de Na și apă	LAR ischemică din chirurgia cardiovasculara și transplantul hepatic
Noradrenalina	vasoconstricție fără modificare semnificativă a debitului cardiac și a frecvenței cardiace	șoc septic
Terlipresina	vasoconstrictoare la nivelul receptorilor V1 splanhnici	sindromul hepatorenal

16.7.3. Managementul sepsisului

- Reechilibrare precoce:
  - expansiune precoce de volum circulator;
  - vasopresoare pentru menținerea tensiunii arteriale medii peste 65 mmHg;
  - administrare de masă eritrocitară pentru menținerea hematocritului >30%;
- Controlul strict al glicemiei, fără a depăși 150 mg/dl, prin tratament cu insulină;
- Reducerea perioadei de ventilație mecanică la strictul necesar;
- Corticoterapie: 50 mg hemisuccinat de hidrocortizon în bolus la 6h, timp de 7 zile + fludrocortizon 50mg/zi oral (la cei la care persistă hipotensiunea în ciuda reechilibrării volemice);
- Tratament cu drotrecogin alfa (proteina C activată umană recombinată) în coagularea intravasculară diseminată din cursul septicemiilor cu LAR.

16.7.4. Tratamentul patogenic

Se va aplica în toate LAR cu etiologie precizată: epurarea toxicului, tratament antiinfecțios, combaterea stării de șoc, tratament imunomodulant etc.

16.7.5. Tratamentul de menținere

16.7.5.1. Regimul igieno-dietetic

Regimul igieno-dietetic reprezintă o componentă importantă a tratamentului conservator.

Necesarul energetic este de 20-30 kcal/kgc, atât la bolnavii tratați conservator, cât și la bolnavii dializați sau în faza poliurică postdializă, iar repartiția principiilor alimentari se va face conform următoarei scheme de tratament: glucide – 3-5 g/kgc/zi; Lipide 0,7-1 g/kgc/zi;

proteine: 0,8-1 g/kgc/zi la pacienţii trataţi conservator; până la 1,5 g/kc/zi la cei pe dializă şi maxim 1,7 g/kgc/zi la cei pe dializă continuă sau hipercatabolici.

Aportul de lichide, indiferent de fază sau formă de tratament, se apreciază după bilanţul hidric conform formulei:

Aport hidric oral + aport hidric perfuzabil = diureza + perspiraţia insensibilă (500-900 ml) + alte pierderi extrarenale + 500 ml/ °C febra peste 38°C.

Pacienţii vor urma un regim hiposodat atât în cursul terapiei conservatoare cât şi în cursul tratamentului prin epurare extrarenală, şi un regim normosodat în faza de reluare a diurezei. Aportul alimentar de K se va reduce (se vor evita alimentele bogate în K) în cursul tratamentului conservator sau prin epurare extrarenală şi va fi crescut în faza de reluare a diurezei. Aportul de Na şi K trebuie trebuie modulat în funcţie de controlul permanent al natremiei şi potasemiei.

16.7.6. Dializa la pacienţii cu LAR

Metodele de epurare extrarenală acută utilizate în LAR sunt:

- hemodializa - dintre metodele de HD sunt utilizate:
  - hemodializa convenţională (HD),
  - hemofiltrarea (HF).
  - hemodiafiltrarea (HDF).
- Dializa peritoneală.

Indicaţiile iniţierii dializei la pacienţii cu LAR sunt:

- hiperpotasemie > 6,5 mmol/L;
- acidoză metabolică severă cu bicarbonat < 10 mmol/L şi pH < 7,2;
- hiperhidratare (obligatoriu dacă există şi edem pulmonar acut);

- semne ale uremiei: pericardită severă cu tendinţă la tamponadă, encefalopatie uremică, neuropatie;
- anurie > 24 ore;
- intoxicaţie cu substanţe dializabile (volum de distribuţie < 0,5 L/kg, legare redusă de proteine) sau care generează efecte metabolice severe (de ex. acidoza metabolică severă după ingestia de etilenglicol);
- hiperuricemie, hipercalcemie (sindromul de liză tumorală).

Accesul vascular utilizat în epurarea extrarenală a LAR este cateterul de HD, cu lumen dublu (arterial şi venos) care se introduce într-o venă centrală (jugulara internă, subclavie, femurală). Complicaţii:

- imediate: puncţionarea arterei, pneumo- sau hemotorax, aritmii, embolie gazoasă, perforarea venei, tamponadă cardiacă;
- tardive: tromboză, infecţie, strictură vasculară, fistulă arterio-venoasă;
- leziuni ale structurilor adiacente: plex brahial, trahee, nerv laringeu recurent.

Când pacientul este stabil hemodinamic, echilibrat respirator, se preferă hemodializa intermitentă. Prima şedinţă trebuie să fie "blândă" pentru a evita dezechilibrul de dializă (scăderea prea rapidă a valorilor ureei, corectarea prea rapidă a acidozei): timp de 2 ore, flux mic de sânge (150 - 200 ml/min), dializant 500 ml/min. De asemenea, soluţia de dializă (potasiu, sodiu, calciu, bicarbonat) trebuie adaptată fiecarui caz în parte.

În cazurile mai grave, instabile hemodinamic, cu detresă respiratorie care necesită intubaţie orotraheală, în acidozele metabolice generate de intoxicaţii, se preferă procedurile continue.

Dializa peritoneală în LAR este indicată mai ales când accesul vascular nu este corespunzător (diabet

zaharat cu modificări arteriopatice, aterosclerozã avansată), când anticoagularea este contraindicată (de ex. trombocitopenie severă), la copii, insuficienţă cardiacă congestivă refractară la tratament, hipo- sau hipertermie. Este mai puţin eficientă în hiperpotasemie, stări hipercatabolice, intoxicaţii, acidoză severă.

16.8. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ SECUNDARĂ SINDROMULUI DE STRIVIRE (*"CRUSH SYNDROME"*)

Are mecanism principal precipitarea la nivel tubular a mioglobinei eliberate de la nivel muscular cu necrozã tubulară acută consecutivă.

16.8.1. Manifestări clinice

Forma clinică tipică de prezentare o reprezintă sindromul compartimental, manifestat clinic prin durere intensă, slăbiciune musculară, paloare tegumentară, parestezii sau chiar pareza extremităţilor afectate. De asemenea pacienţii prezintă oligurie, urini hipercrome, iar pulsul distal poate fi slab perceptibil sau chiar absent.

Pacienţii pot prezenta semne de deshidratare cauzate fie de un aport lichidian scăzut, pierderi (ex. hemoragii) sau sechestrări lichidiene în spaţiul 3.

16.8.2. Paraclinic

Pacienţii pot prezenta hiperkaliemie secundară eliberării bruşte în circulaţie a potasiului de la nivelul fibrelor musculare, niveluri crescute ale creatinfosfokinazei, ale fosforului şi hipocalcemie.

La examenul cu bandeleta urinară se poate remarca o falsă hematurie (secundară reacţiei încrucişate cu

mioglobina), examenul microscopic excluzând însă prezența acesteia.

16.8.3. Tratament

- Hidratarea pacientului pentru corecția hipovolemiei și prevenirea precipitării intratubulare a mioglobinei. Se administrează:
  - soluții saline izotone cu monitorizarea diurezei (menținerea unei diureze de 200-300 ml/oră) și a semnelor clinice de hiperhidratare.
  - soluții bicarbonatate pentru alcalinizare a urinii (pH urinar > 6,5) și evitarea precipitării intratubulare a mioglobinei.
- Tratamentul hiperkaliemiei constă în administrarea de rășini schimbătoare de ioni (Kayaxalate®), bicarbonat de sodiu, soluții de glucoză tamponate cu insulină sau hemodializă în cazurile severe de hiperkaliemie eventual asociate cu insuficiență renală acută (vezi tratamentul hiperkaliemiei în insuficiența renală acută).

Hemodializa în urgență se indică în caz de hiperhidratare severă, hiperkaliemie amenințătoare de viață, acidoză metabolică severă sau uremie.

16.9. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ SECUNDARĂ ADMINISTRĂRII SUBSTANȚELOR DE CONTRAST IODATE

Administrarea substanțelor de contrast iodate se poate asocia, în unele cazuri, cu insuficiență renală acută, la scurt timp după administrare, care este din fericire de multe ori reversibilă. În prezent există multe tipuri de substanțe de contrast, cele mai puțin nefrotoxice fiind cele non-ionice, izo- sau hipoosmolare.

Factorii de risc implicați în apariția nefropatiei de contrast:

- boala renală cronică subiacentă,
- nefropatia diabetică,
- administrarea unei cantități crescute de substanță de contrast iodată,
- insuficiența cardiacă avansată sau alte cauze de hipovolemie.

16.9.1. Patogenie

Cauza IRA post administrare de substanță de contrast pare să fie NTA, prin:

- vasoconstricția renală endotelin și adenozin dependentă ce induce o ischemie medulară
- leziuni tubulare cauzate de generarea radicalilor liberi de oxigen.

16.9.2. Manifestări clinice și paraclinice

Retenția azotată instalată după 48-72 de ore de la administrarea substanței, recuperarea funcției renale survenind după trei-cinci zile.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu NTA de cauză ischemică, NTIA și boala embolilor de colesterol ce poate apărea după angiografie. Aceasta din urmă se diferențiază de nefropatia de contrast prin următoarele elemente:

- prezența leziunilor ischemice la nivelul extremităților sau a livedo-reticularis;
- eozinofilia și hipocomplementemia tranzitorii;
- afectarea renală poate să fie manifestă după zile-săptămâni de la efectuarea angiografiei;
- evoluția este de obicei marcată de absența ameliorării funcției renale.

16.9.3. Tratament

Esențială este identificarea promptă a persoanelor cu risc, la care este necesară prevenția. Aceasta constă în:

- Evitarea hipovolemiei, a AINS sau a altor nefrotoxice ce pot agrava vasoconstricția renală;
- Administrarea de substanțe de contrast nonionice izo- sau hipoosmolare, preferabil în cantitare cât mai mică;
- Hidratare parenterală cu soluții saline izotone cu o rată de 1ml/kg/oră în cu 12 ore anterior și 12 ore după procedură. La pacienții cu risc de hipervolemie, se preferă administrarea de soluții de bicarbonat izotonice, 3 ml/kgc cu o oră înainte de procedură și 1ml/kgc/oră timp de 6 ore post procedură;
- Acetil cisteină 1200 mg cu o zi înainte și 1200 mg în ziua procedurii (controversată, fără dovezi clare);
- Hemodializa profilactică la pacienții cu BCR stadiul 5 care au deja un acces vascular funcțional. La pacienții cu BCR stadiile 3-4 nu se recomandă efectuarea hemodializei/hemofiltrării profilactice post procedură.

Odată constituită, insuficiența renală post administrare de substanță de constrast trebuie tratată suportiv, încercându-se a se corecta statusul volemic sau tulburările hidro-electrolitice /acido-bazice ce pot să apară.

16.10. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ LA SUBSTANȚE TOXICE

Utilizarea pe scară tot mai largă a substanțe toxice (în special preparate din plante) se poate asocia cu:

- LAR prerenală, prin deshidratare secundară efectului diuretic predominant al unor plante;
- NTA prin efectul toxic direct

- dezechilibre ionice amenintătoare de viaţă: hipo, hiperkaliemie, hiponatremie severă.

Atitudinea terapeutică este de întrerupere a administrării toxicului asociată cu tratamentul standard al IRA în funcţie de particularităţile fiecărui caz în parte.

16.11. FEBRA HEMORAGICĂ CU SINDROM RENAL (INFECŢIA CU HANTAVIRUS)

Febra hemoragică cu sindrom renal este o zoonoză cauzată de Hantavirus şi care se manifestă clinic prin triada caracteristică *febră*, *trombocitopenie* şi *insuficienţă renală acută*.

Risc ocupaţional crescut au *agricultorii*, *muncitorii forestieri*, *îngrijitorii de animale*, *militarii*.

FHSR debutează ca un *sindrom pseudogripal* şi poate progresa către *şoc*.

Incubaţia este de aproximativ 2-3 săptămâni (2-42 zile). Formele uşoare sunt adesea asimptomatice, în timp ce în formele moderate sau severe manifestările clinice pot fi diferenţiate în *cinci faze* cronologice:

- *faza febrilă*: debutează brusc şi durează 3-7 zile asociindu-se cu *cefalee*, mialgii, artralgii, greţuri, *vărsături*, *diaree*, *dureri lombare* şi *dureri abdominale;*
- *faza hipotonică*: durează de la câteva ore până la două zile
  - în a 3-a – a 4-a zi de evoluţie a bolii pot apărea hemoragii subconjunctivale, peteşii la nivelul palatului şi rash peteşial toracic, rareori hemoragii cu risc vital;
  - peste 90% din pacienţi prezintă *roşeaţă facială* mimând arsurile solare cu dermatografism;
  - 50% din pacienţi prezintă *bradicardie* relativă şi *hipotensiune* uşoară tranzitorie, în rare cazuri

putând apărea chiar şoc;

- *faza oligurică*: durează 3-7 zile (începând aproximativ cu a 4-a zi de evoluţie)
  - se asociază cu greţuri şi vărsături;
  - în *10-30%* din cazuri este necesară *hemodializa;*
  - apare deseori *hipertensiunea* determinată de hipervolemia simultană;
  - aproximativ *50% din decesele* din FHSR survin în această fază;
- *faza poliurică*: durează zile-săptămâni
  - indică un prognostic bun al cazului;
  - apare odată cu dispariţia rash-ului;
  - pot apare *dezechilibre hidroelectrolitice şi infecţii secundare;*
- *faza de convalescenţă*: durează 2-3 luni, frecvent cu recuperare completă a funcţiei renale.

Aproximativ 20% din pacienţi devin obnubilaţi, dar *convulsiile* şi semne neurologice severe de focalizare apar doar în 1% cazuri. Se pot asocia *hepatita* sau *pancreatita*, de obicei forme uşoare.

Paraclinic:

- *trombocitopenie, leucocitoză, proteina C reactivă crescută;*
- *retenţie azotată, hematurie, leucociturie, proteinurie uneori chiar de rang nefrotic;*
- *nivele scăzute ale calciului seric;*
- în formele moderate sau severe apare reducerea marcată a colesterolului total şi a HDL, asociată cu hipertrigliceridemie;
- s-a observat o frecvenţă crescută a *hipo-pituitarismului* după recuperarea HFRS (posibil prin ischemia/infarctul şi necroza hipofizară survenite în faza de şoc);
- *transsudat peritoneal sau pleural.*

Confirmarea infecţiei se face prin:

- metode directe: cultura virală sau RT-PCR

accesibile doar laboratoarelor înalt specializate

- metode indirecte: teste serologice de depistare a antigenelor sau anticorpilor:
  - un titru semnificativ al anticorpilor de tip IgM apare între a 8-a – a 25-a zi de la debutul bolii;
  - anticorpii de tip IgG pot fi determinaţi în 60% cazuri FHSR după a 14-a zi de la debut;
  - testul de neutralizare este considerat a fi standardul de aur al testării serologice putând discrimina diferite specii de Hantavirus.

Diagnostic diferenţial se face cu:

- *leptospiroza;*
- *sepsis;*
- *abdomen acut chirurgical –glomerulonefrite rapid progressive;*
- *microangiopatii trombotice (SHU/PTT).*

Tratamentul FHSR constă predominant în *măsuri suportive*, importante fiind menţinerea bilanţului hidric şi corecţia dezechilibrelor hidroelectrolitice.

Unii pacienţi necesită tranzitor tratament de substituţie a funcţiei renale prin *hemodializă* (10-30% cazuri).

Terapia antivirală este încă controversată, deşi pare a avea o valoare semnificativă dacă este administrată precoce în evoluţia bolii, reducând semnificativ mortalitatea şi riscul de a intra în faza oligurică şi de a dezvolta hemoragii.

Recuperarea completă apare frecvent în *3-6 săptămâni.*

Mortalitatea generală raportată este de *6-15%. Trombocitopenia* severă pare a fi un parametru semnificativ de prognostic precoce pentru IRA severă subsecventă

Prognosticul pe termen lung este în general favorabil, deşi pot apărea sechele de tipul *hipertensiunii arteriale secundare* sau a *bolii cronice de rinichi.*

16.12. AFECTAREA RENALĂ ÎN LEPTOSPIROZĂ

Leptospiroza, cea mai frecventă zoonoză din lume este o infecție determinată de spirochete.

Rezervorul de infecție este reprezentat de *animalele* domestice şi sălbatice, dar şi *omul bolnav, contagios prin urină* pe durata bolii. Transmiterea infecției la om apare de obicei în urma contactului cu urina şi dejecțiile animalelor, apa contaminată sau solul umed. **Poarta de intrare** este reprezentată de leziuni la nivel tegumentar, la nivelul mucoaselor sau conjunctivei.

Perioada de incubație a bolii este în medie de 7-14 zile. Infecția poate evolua în două faze – o primă fază denumită "faza leptospiremică" sau septicemică (patogenul este prezent în sânge) şi o a doua fază denumită "faza leptospirurică" (faza imună sau organică).

Tabloul clinic al bolii are severitate variabilă, de la infecții inaparente până la forme fulminante, care pot fi letale si este redată în tabelul nr. 7.

Leptospiroza anictерică	***Leptospiroza icterică (boala Weil's)***
sindrom pseudogripal dureri abdominale şi contractură musculară grețuri, vărsături, diaree *sufuziunea conjunctivală* *meningita limfocitară*	*icter*, însoțit de hepatomegalie dureroasă *sindrom hemoragipar* *insuficiență renală acută:* • Anuria - semn de prognostic sever; • Encefalopatia uremică; • Funcția renală se poate ameliora; • Anomaliile sedimentului urinar pot persista câteva luni.

La examnul paraclinic se constată:

- VSH crescut, fibrinogen crescut, *leucocitoză cu neutrofilie*;

- *anemie* plurifactorială (sângerări, uremie, hemoliză intravasculară), *trombocitopenie* moderată, foarte rar pancitopenie;
- *hiperbilirubinemie* cu predominenţa celei directe; timp de protrombină prelungit;
- *necroză hepatocelulară moderată*;
- biochimia urinară: proteinurie, piurie şi hematurie macroscopică;
- creşterea retentiei azotate; frecvent hipokalemie;
- *creşterea creatinfosfokinazei* şi aldolazei.

Confirmarea infecţiei se face:

- bacteriologic – tehnicile cu *anticorpi fluorescenţi*
- serologic – testul microscopic de aglutinare, testul de hemaglutinare indirectă, testul de aglutinare microcapsulară şi testul ELISA-IgM; *Reacţia de fixare a complementului*: creşteri de peste 4 ori a titrului de anticorpi la examinarea a 2 probe recoltate la un interval de 2-3 săptămâni este sugestivă;

În prima săptămână de boală se cercetează leptospirele în sânge şi LCR, iar în a doua săptămână de boală se cercetează leptospirele în urină şi se pun în evidenţă anticorpii specifici.

Infecţia cauzată de Leptospira este, în marea majoritate a cazurilor, autolimitată. Este deci discutabilă administrarea unei terapii antibiotice în leptospiroza uşoară. Totuşi, dacă boala este destul de severă încât să determine prezentarea la medic şi diagnosticul este confirmat, terapia antibiotică trebuie iniţiată. Se recomandă administrarea intravenoasă de *penicilină G* (1,5 milioane UI/6 ore), ***doxiciclină*** (100 mg/12 ore), amoxicilină sau *ampicilină* (1g/6 ore) sau *cefalosporinele* de generatia 2-3 (Ceftriaxona 1g/zi, Cefotaxim 1g/6 ore). Terapia va fi administrată pe o perioadă de 5-7 zile.

În cazurile severe poate fi necesară terapia de susţinere a funcţiilor vitale, prin dializă, ventilaţie mecanică sau transfuzii de produse sanguine.

CAPITOLUL 17

BOALA CRONICĂ DE RINICHI

17.1. DEFINIŢIE ŞI STADIALIZARE

BCR a fost definită ca „*o afectare renală persistentă (cu durata mai mare de 3 luni) şi/sau o reducere persistentă a funcţiei renale (RFG < 60 ml/min/1,73 m^2, de asemenea cu durata mai mare de 3 luni), indiferent de etiologie*".

Determinarea creatininei serice şi estimarea RFG pe baza acesteia, alături de examenul biochimic al urinii, sunt metode sensibile, specifice şi, în acelaşi timp, simple, neinvazive şi puţin costistoare, motive pentru care sunt şi cele mai recomandate şi utilizate pentru depistarea BCR la persoanele cu risc. Estimarea RFG se face cel mai frecvent prin formula MDRD, care include 4 factori – creatinina serică, vârsta, sexul şi rasa:

$eRFG\ (ml/min/1,73m^2) = 186 \times creatinina^{-1,154} \times varsta^{-0,203} \times 0,742$ (pt. sexul feminin) $\times$ 1,210 (pentru rasa neagră)

BCR se clasifică în *5 stadii* (tabelul 1). BCR este o afecţiune cu *potenţial progresiv*; persoanele cu RFG între 89-60 ml/min/1,73m^2, dar fără alte semne de afectare renală, nu sunt considerate ca având BCR, deoarece în prezent nu există dovezi privind tendinţa de progresie spre IRCT a acestei categorii.

17.2. EPIDEMIOLOGIE

Prevalența BCR în populația generală în diverse țări ale lumii este situată cu aproximație între 10% și 20%. Prevalența BCR este și mai mare în cadrul unor grupe de pacienți cu risc crescut, cum ar fi cei cu diabet zaharat, AVC sau cu afecțiuni cardiovasculare.

Proporția pe plan mondial a pacienților tratați prin terapii de epurare extrarenală s-a dublat la fiecare 10 ani în ultimele două decenii, în principal din cauza creșterii incidenței nefropatiei diabetice și a bolilor vasculare renale (nefroscleroza hipertensivă și nefropatia ischemică).

Rata mortalității în stadiul de BRCT este ridicată; astfel, riscul de deces al unui pacient dializat cu vârsta între 25 și 34 de ani este similar cu cel al unei persoane fără BCR în vârstă de 75-85 de ani.

Tabelul 1. Clasificarea BCR.

Stadiul	Descriere	RFG (ml/min/1,73m^2)
1	Afectare renală cu RFG normală sau crescută	≥ 90
2	Afectare renală cu scădere ușoară a RFG	89–60
3	Scădere moderată a RFG	59–30
4	Scădere severă a RFG	29–15
5	BRCT	< 15 (sau dializă)

17.3. PROGRESIA BOLII CRONICE DE RINICHI

17.3.1. Definirea progresiei bolii cronice de rinichi

Cuantificarea progresiei BCR presupune parcurgerea mai multor etape:

- Obținerea a cel puțin 3 valori estimative ale ratei

de filtrare glomerulare (RFG) pe o perioadă de minim 3 luni;

- În cazul persoanelor nou diagnosticate cu BCR, o nouă determinare a RFG trebuie realizată într-un interval de maxim 2 săptămâni, pentru a exclude o posibilă insuficiență renală acută (reversibilă);
- Progresia BCR este definită de obicei ca un declin al RFG $\geq$ 5ml/min/1,73m^2 în timp de 1 an, sau >10ml/min/1,73 m^2 în 5 ani;
- Rata de declin a funcției renale trebuie interpretată diferit, în funcție de gradul inițial de afectare renală cronică şi de probabilitatea ca o metodă de substituție renală să devină necesară într-un viitor apropiat sau previzibil. De exemplu, o rată de declin a funcției renale de 5 ml/min/1,73 m^2 pe an este mai problematică la un pacient tânăr cu RFG actuală de 30 ml/min/1,73m^2 decât în cazul unui pacient vârstnic cu o RFG de 60 ml/min/1,73m^2.

17.3.2. Factori de risc pentru progresia bolii cronice de rinichi

În general, se consideră că progresia BCR este legată, pe de o parte, de activitatea factorilor etiologici, iar pe de altă parte de o serie de factori patogenici comuni, precum hipertensiunea intraglomerulară, proteinuria, acidoza metabolică, alterarea vaso-reglării intrarenale etc.

17.3.2.1. Factori de risc nemodificabili

- *Factorii genetici;*
- *Sexul masculin* ;
- *Vârsta;*
- *Greutatea mică la naştere.*

17.3.2.2. Factori de risc modificabili

- *Proteinuria* reprezintă un factor de risc major, reprezentând şi un *predictor precoce* al disfuncției

renale. Dintre mecanismele responsabile de afectarea interstițială indusă proteinuriei, *activarea proteinelor sistemului complement* la nivelul tubului proximal are un potențial proinflamator major;

- *Hipertensiunea arterială (HTA)* poate reprezenta atât o cauză, cât și un efect al bolii renale. HTA reprezintă un factor major de progresie, rata progresiei fiind cu atât mai mare cu cât hipertensiunea este mai severă. Hipertensiunea intraglomerulară rezultată din transmiterea presiunii arteriale sistemice sau din cauza diverselor patologii glomerulare poate fi nefavorabilă pe termen lung. Leziunile glomerulare se produc via numeroase **mecanisme**:
  - Leziuni endoteliale directe;
  - Creșterea *stress*-ului parietal al capilarelor glomerulare;
  - Creșterea presiunii la nivelul mezangiului.

Mecanismele prin care HTA este implicată în progresia bolii renale sunt determinate de severitatea HTA sistemice, gradul cu care aceasta este transmisă la microvascularizația renală (gradul de afectare al autoreglării renale) și factorii de susceptibilitate locală. În condiții fiziologice, fluxul plasmatic renal (FPR) prezintă modificări minime la variații mari ale presiunii arteriale sistemice medii (PAM = 80-160 mmHg). Creșterea TA peste această limită conduce la vasoconstricția arteriolei aferente glomerulare pentru a menține constantă presiunea capilară glomerulară.

Angiotensina II (Ang II) deține rolul central în patogeneza injuriei progresive renale și este astfel principala țintă logică terapeutică în încetinirea progresiei BCR. Deși este un important mediator al modificărilor hemodinamice maladaptative glomerulare care apar secundar pierderii de nefroni funcționali, Ang II exercită și *efecte non-hemodinamice* semnificative în medierea progresiei bolii renale;

- *Controlul glicemic* (vezi capitolul *„Nefropatia diabetică"*);
- *Acidoza metabolică* reprezintă o complicație frecventă a BCR, majoritatea ghidurilor terapeutice recomandând tratamentul ei atunci când rezerva alcalină este sub 22 mmol/l. Acidoza metabolică nu este doar o consecință, ci și un factor de progresie a bolii renale cronice. În tratament, bicarbonatul de sodiu este preferat citratului de sodiu, deoarece acesta din urmă poate stimula absorbția intestinală de aluminiu cu efecte nefavorabile asupra metabolismului mineral osos;
- *Dislipidemia*;
- *Hiperuricemia*. Deși acidul uric pare a fi doar un *marker* al afectării renale cronice din cauza excreției sale urinare scăzute, hiperuricemia *per se* poate favoriza progresia bolii renale cronice prin scăderea perfuziei renale secundar proliferării celulelor musculare netede din arteriola aferentă;
- *Aldosteronul* poate contribui la progresia bolii renale în urma stimulării excesive a receptorilor mineralocorticoizi, fapt ce determină remodelare vasculară și fibroză interstițială;
- *Retenția de fosfați*. Pe lângă efectele negative pe metabolismul osos, retenția de fosfați contribuie de asemenea în mod negativ la progresia bolii cronice de rinichi;
- *Greutatea corporală*. Hipertensivii supraponderali sau obezi (IMC=25-29,9 kg/m², respectiv ≥30 kg/m²) prezintă un risc mai mare de a dezvolta proteinurie și, ulterior, reducerea RFG;
- *Fumatul*;
- *Drogurile* „recreaționale" de tipul heroinei și al altor opiacee;
- *Nivelul socio-economic redus*;
- *Consumul cronic de analgezice/antiinflamatoare*

(mai ales în combinație);

- *Hiperhomocisteinemia*;
- *Anemia* crește riscul de boală cardiovasculară la pacienții cu un nivel seric crescut al creatininei serice, sugerând că efectul anemiei este mediat de impactul bolii CV asupra rinichiului;
- *Hipoxia tubulară cronică;*
- *Orice cauză de acutizare* a BCR.

În concluzie, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și proteinuria reprezintă cei 3 factori majori implicați în progresia BCR. Pe lângă aceștia, o importanță deosebită în progresie au și medicamentele nefrotoxice utilizate cronic, dintre acestea anti-inflamatoarele non-steroidiene fiind cele mai comune.

17.3.3. Fiziopatologia progresiei bolii cronice de rinichi

În BCR, mecanismele adaptative și compensatorii mențin o stare acceptabilă de sănătate până la o scădere a RFG către 10-15 ml/min, iar funcțiile excretorie și homeostatică continuă până la reducerea RFG sub 5 ml/min.

Modificarea hemodinamică principală de la nivelul nefronilor restanți este reprezentată de **creșterea presiunii intraglomerulare**, care determină hipertrofia glomerulară și leziuni ale epiteliului visceral. Asocierea creșterii presiunii glomerulare pulsate și a hipertrofiei capilare glomerulare este responsabilă de *întinderea parietală pulsatilă*, proces ce joacă un rol determinant în apariția leziunilor de glomeruloscleroză și de inducere a fibrinogenezei.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) reprezintă un mediator important al modificărilor hemodinamice de la nivel glomerular în BCR, crescând presiunea intraglomerulară, secundar vasoconstricției predominante la nivelul arteriolei eferente. Pe lângă aceasta,

angiotensina II are şi alte efecte non-hemodinamice prin care contribuie la progresia BCR: pierderea permeabilităţii selective glomerulare pentru proteine, proliferare mezangială, stimularea secreţiei de TGF-β, activarea macrofagelor şi stimularea producerii de citokine proinflamatorii şi fibrogeneză, ce rezultă în urma creşterii producţiei de aldosteron. Utilizarea medicaţiei care inhibă SRAA permite prevenirea, stoparea sau chiar reversibilitatea progresiei BCR.

Un rol important în progresia BCR îl joacă şi **fibroza tubulo-interstiţială**, fapt datorat în principal filtrării anormale de proteine ce pot determina efecte proinflamatorii la nivel tubular, citokinelor sau hipoxiei ce poate rezulta din reducerea perfuziei la nivelul capilarelor peritubulare.

Adaptările funcţionale ale nefronilor, ce permit menţinerea homeostaziei organismului în ciuda reducerii substanţiale a RFG, au şi „costuri" ascunse, fiind astfel afirmată ipoteza de *„trade-off"* (a "compromisului"), concomitentă cu teoria nefronului intact. Teoria „compromisului" susţine faptul că o adaptare nefronică în BCR poate controla şi corecta o anomalie, dar într-un asemenea mod, încât se produc modificări caracteristice sindromului uremic.

17.4. FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI UREMIC

17.4.1. Toxinele uremice

Cel mai bun exemplu de toxină uremică îl reprezintă β2-microglobulina, care este în mod normal excretată de către rinichi, atinge concentraţii de peste 30 de ori mai mari decât normalul la pacienţii dializaţi, şi se acumulează ca amiloid β2-microglobulinic în articulaţii şi oase.

Ureea în sine are mai degrabă efecte modeste,

fiind însă utilizată ca marker al acumulării altor metaboliți. Ea inhibă transportul electroliților prin membrana celulară, având efect direct asupra apetitului şi anabolismului proteic.

Alți compuşi care se acumulează în uremie, cu efecte toxice directe, sunt:

- homocisteina – concentrațiile mari sunt aterogenice (efect oxidativ direct asupra lipoproteinelor);
- metilguanidina – o neurotoxină ce poate explica neuropatia uremică periferică;
- aminoguanidina ADMA (dimetilarginina asimetrică) – inhibitor puternic al sintazei oxidului nitric, cu implicații directe asupra tensiunii arteriale.

17.4.2. Hiperkaliemia din boala cronică de rinichi

Hiperkaliemia reprezintă o complicație acută sau cronică a insuficienței renale, dar indiferent de etiologie, o valoare de peste 6,5 mmol/L reprezintă o urgență majoră.

Principalele **cauze** ale hiperkaliemiei la pacientul cu BCR sunt:

- aportul crescut de potasiu la un clearance de creatinină sub 20 ml/min.
- hipoaldosteronism hiporeninemic sau acidoză tubulară renală la un pacient cu diabet, nefropatie obstructivă sau nefrită interstițială.
- acidoză metabolică severă.
- medicația administrată: diuretice economizatoare de potasiu (ex. spironolactonă, amilorid, triamteren), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor de angiotensină II, betablocantele sau antiinflamatoarele nesteroidiene.

17.4.3. Acidoza metabolică din cadrul bolii cronice de rinichi

Acidoza metabolică este unul din dezechilibrele frecvent întâlnite în cadrul BCR. Excreția scăzută de ioni de hidrogen sau de ioni de amoniu contribuie la apariția acidozei metabolice. Pe măsură ce boala renală progresează, acumularea de acizi anorganici sau organici determină o acidoză metabolică cu gaura anionică crescută, responsabilă ulterior de alte semne ale uremiei: hiperventilație, anorexie, tulburări neurologice, insuficiență cardică sau scăderea tonusului muscular.

17.4.4. Tulburările de coagulare din boala cronică de rinichi

Modificările sunt reprezentate de alungirea timpului de sângerare sau manifestări clinice precum echimoze, peteşii, hemoragii gastro-intestinale, gingivoragii, sângerări prelungite după punctiile venoase sau intervenții operatorii. Complicațiile severe la pacienții din stadiul uremic sunt reprezentate de pericardita hemoragică sau de hemoragii pleurale, intraperitoneale, oculare sau uterine.

S-a observat că tulburările de coagulare apar la pacienții uremici în ciuda unui nivel normal sau chiar crescut de factori circulanți ai coagulării. Acest lucru a dus la concluzia că, deşi numărul trombocitelor este şi el normal, modificările în funcția plachetară (trombastenia) sunt principala cauză a tulburărilor de coagulare.

Una din cele mai importante modificări este scăderea interacțiunii dintre trombocite şi subendoteliu, ducând la scăderea adezivității şi agregării plachetare.

Mediul uremic contribuie şi el la apariția tulburărilor de coagulare. S-a observat că trombocitele din sângele unei persoane sănătoase îşi modifică proprietățile în

plasma unui pacient uremic, iar plachetele din sângele unui pacient cu BCR se comportă aproape normal în sângele unui pacient fără BCR.

Anemia joacă un rol important în disfuncţia plachetară asociată sindromului uremic. Tratamentul anemiei ajută la corectarea tulburărilor de coagulare, atât prin administrarea de transfuzii de sânge cât şi prin tratamentul cronic cu eritropoietină.

17.4.5. Malnutriţia din boala cronică de rinichi

Scăderea rezervelor proteice sau energetice este întâlnită de obicei în cazul unei diete neadecvate (ex. anorexie), dar, la pacienţii cu boală cronică de rinichi, scăderea masei musculare nu este legată de un aport nutriţional suboptimal. Cauzele reale sunt enumerate în tabelul 6.

Tabelul 6. Cauze responsabile de malnutriţia protein-calorică din BCR.

Inflamaţia nespecifică caracteristică bolii cronice de rinichi
Catabolism crescut
Pierderea nutrienţilor în lichidul de dializă
Acidoza metabolică
Rezistenţa la insulină, la hormonul de creştere sau la IGF (*insulin growth factor*)
Creşterea concentraţiei plasmatice a glucagonului
Hiperparatiroidismul
Pierderile sangvine repetate (hemodializă, hemoragii oculte sau analize sangvine repetate)

17.4.6. Tulburări endocrine asociate bolii cronice de rinichi

Rinichiul are un important rol endocrin, fiind locul de secreţie sau organul ţintă a numeroşi hormoni. Aici sunt produşi eritropoietina, renina şi este activată vitamina D. Pe de altă parte, vasopresina, peptidul

natriuretic atrial sau angiotensina II acţionează asupra rinichiului şi participă la menţinerea echilibrului hidro-electrolitic. Stadiul uremic al BCR este asociat cu tulburări de sinteză sau acţiune a numeroşi hormoni (ex. prolactina, hormonul de creştere sau insulina).

Nivelul plasmatic al T_4 (tiroxină) poate fi scăzut, cu o creştere consecutivă a T_2 (triiodotironină), ca urmare a conversiei deficitare din T_2 în T_4. Pierderile urinare de TBG (thyroid-binding globulin) cresc deficitul de T_4. Se recomandă monitorizarea TSH din cauza faptului că pacienţii cu BCR nu prezintă hipotiroidie clinic manifestă.

Nivelul hormonului de creştere poate fi crescut la pacienţii cu BCR stadiul 5 ca urmare a clearance-ului scăzut şi modificărilor de feedback hipotalamo-pituitare. Copiii cu BCR pot prezenta întârziere de creştere, tratată cu doze crescute de hormon de creştere exogen.

Clearance-ul scăzut al insulinei este compensat la pacienţii cu BCR de creşterea rezistenţei periferice la insulină, ducând astfel la absenţa manifestărilor clinice sau a episoadelor de hipoglicemie. Totuşi, la pacienţii cu DZ, aceste modificări duc la scăderea necesarului de insulină odată cu progresia bolii cronice de rinichi.

Dezechilibre care implică hormonii sexuali sunt frecvente la pacienţii cu BCR. La bărbaţi, nivelul prolactinei este crescut, în special în stadiul 5 al BCR, şi este responsabil de apariţia ginecomastiei şi a disfuncţiei erectile. Nivelul testosteronului este scăzut sau normal iar gonadotrofinele sunt crescute, sugerând o disfuncţie testiculară. Acestea sunt însoţite de diminuarea spermatogenezei, impotenţă şi scăderea libidoului. Disfuncţia erectilă, frecventă la pacienţii dializaţi, se poate datora suplimentar tulburărilor neurologice, psihologice sau vasculare.

La femeile cu BCR std. 4 şi 5 se întâlnesc modificări la nivelul axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

Deşi nivelul LH (hormon luteinizant) este normal, lipsesc descărcarea ciclică şi *peak*-ul ovulator, ducând la cicluri anovulatorii sau amenoree. Nivelul crescut al prolactinei contribuie la prezenţa infertilităţii în populaţia pacientelor cu BCR.

17.4.7. Anemia din cadrul bolii cronice de rinichi

Anemia din cadrul bolii cronice de rinichi este în majoritatea cazurilor normocromă şi normocitară, având drept principală cauză scăderea producţiei renale de eritropoietină şi scurtarea duratei de viaţă a hematiilor. Anemia începe să apară odată cu scăderea clearance-ului de creatinină sub 60 ml/min/1,73m^2, în special la pacienţii diabetici.

Evaluarea sindromului anemic la pacienţii cu BCR trebuie făcută la valori ale hemoglobinei sub 13 (12) g/dL la bărbaţi (femei). Fără tratament, hematocritul pacienţilor cu boală cronică de rinichi avansată se stabilizează în jurul valorii de 25% în absenţa sângerărilor sau a hemolizei.

Diagnosticul anemiei de cauză renală se pune prin excluderea altor cauze la un pacient cu rata de filtrare glomerulară scăzută. Evaluarea completă trebuie să includă: indicii eritrocitari, numărul de reticulocite, saturaţia transferinei, feritina, numărul de globule albe, trombocite şi testul HemOcult. Această evaluare trebuie efectuată înainte de iniţierea tratamentului cu eritropoietină.

Factorii care contribuie la apariţia anemiei în boala cronică de rinichi sunt:

- hemoragiile repetate,
- scurtarea duratei de viaţă a hematiilor,
- deficitul de vitamine,
- "mediul uremic",

- deficitul de eritropoietină,
- deficitul de fier şi
- inflamaţia cronică.

Pacienţii cu boală cronică de rinichi au un risc mai mare de *sângerări* secundar disfuncţiei trombocitare. Principala cauză a pierderilor cronice o reprezintă hemodializa, ducând la un deficit absolut de fier.

Deficitul de eritropoietină este cea mai importantă cauză a anemiei din BCR. Odată cu progresia bolii renale, celulele peritubulare specializate produc o cantitate de eritropoietină scăzută relativ cu gradul anemiei.

Eritropoietina este produsă la nivelul fibroblaştilor interstiţiali din cortexul renal, în vecinătatea celulelor epiteliale tubulare şi a capilarelor peritubulare. Deşi capacitatea de producţie a eritropoietinei rămâne crescută, chiar şi în stadiul terminal al bolii cronice de rinichi, răspunsul este permament deficitar faţă de nivelul scăzut al hemoglobinei.

Oricare ar fi cauza deficitului relativ de eritropoietină, iniţierea supleerii funcţiei renale corectează parţial sindromul anemic la pacientul cu BCR.

O cauză principală a anemiei renale o reprezintă *deficitul de fier*. Principalele surse de fier sunt aportul alimentar (absorbţia la nivelul duodenului) şi reciclarea din celulele roşii distruse. Majoritatea fierului este legat de hemoglobină sau stocat în hepatocite şi macrofage, care alcătuiesc sistemul reticulo-endotelial. Fierul este distribuit eritrocitelor tinere cu ajutorul transferinei, proteina care transportă atât fierul absorbit la nivelul duodenului, cât şi fierul eliberat din macrofage. Aceste mecanisme sunt alterate la pacienţii cu BCR.

Clinic, diminuarea transportului şi starea rezervelor de fier sunt confirmate prin scăderea saturaţiei transferinei şi creşterea feritinei.

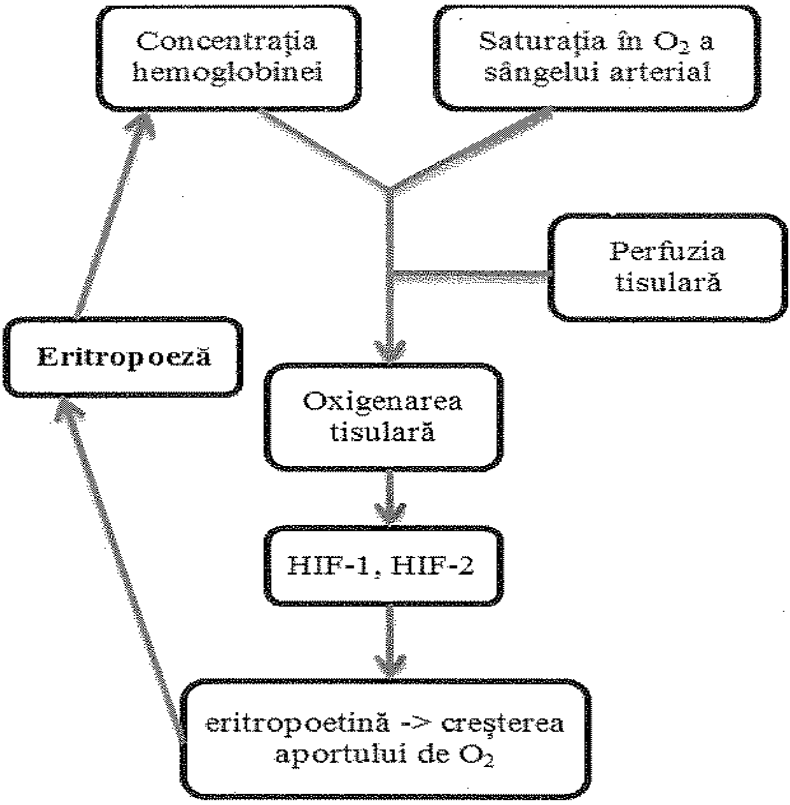


Figura 1. Controlul prin mecanism "feed-back" al eritropoiezei.

Boala cronică de rinichi este caracterizată de un *status inflamator persistent*. Citokinele pro-inflamatorii influenţează producţia măduvei hematopoetice şi modifică semnificativ metabolismul fierului. Medicul trebuie să se gândească la anemia renală din momentul în care rata de filtrare glomerulară scade sub 60 ml/min/1,73m^2.

Tabelul 5. Beneficii ale corecției anemiei din BCR.

PRINCIPALELE EFECTE ALE CORECȚIEI ANEMIEI
Scăderea debitului cardiac (cardiac output)
Scăderea frecvenței cardiace
Creșterea rezistenței vasculare periferice
Reducerea ischemiei miocardice
Regresia hipertrofiei ventriculare stângi
Stabilizarea dilatării ventriculului stâng
ALTE EFECTE BENEFICE
Reducerea numărului de transfuzii sangvine
Ameliorarea calității vieții
Creșterea toleranței la efort
Ameliorarea funcției cognitive
Ameliorarea funcției trombocitelor
Îmbunătățirea stării de nutriție
Ameliorarea tulburărilor de somn

17.4.8. Tulburările metabolismului osos din boala cronică de rinichi

Începând cu stadiul 3 al BCR, capacitatea rinichilor de a excreta corespunzător fosfatul scade, ceea ce determină hiperfosfatemie, creșterea asociată a nivelului FGF-23 și hiperparatiroidism secundar. În același timp, scade conversia 25 hidroxivitaminei D (calcitriol) la $1,25(OH)_2$, având drept consecință reducerea absorbției intestinale a calciului, hipocalcemie și creșterea PTH (vezi figura 2).

În BCR, rinichiul nu mai reușește să răspundă adecvat nici creșterii PTH - hormon care în mod normal stimulează fosfaturia și reduce calciuria - și nici creșterii FGF-23, hormon de asemenea fosfaturic.

Homeostazia minerală și funcțiile endocrine sunt profund alterate în afectarea renală cronică și au un impact major asupra remodelării osoase, determinând anomalii osoase care se găsesc aproape invariabil

la pacienții cu BCR care necesită dializă (stadiul 5D), dar și la pacienți în stadiile 3-5 ale BCR.

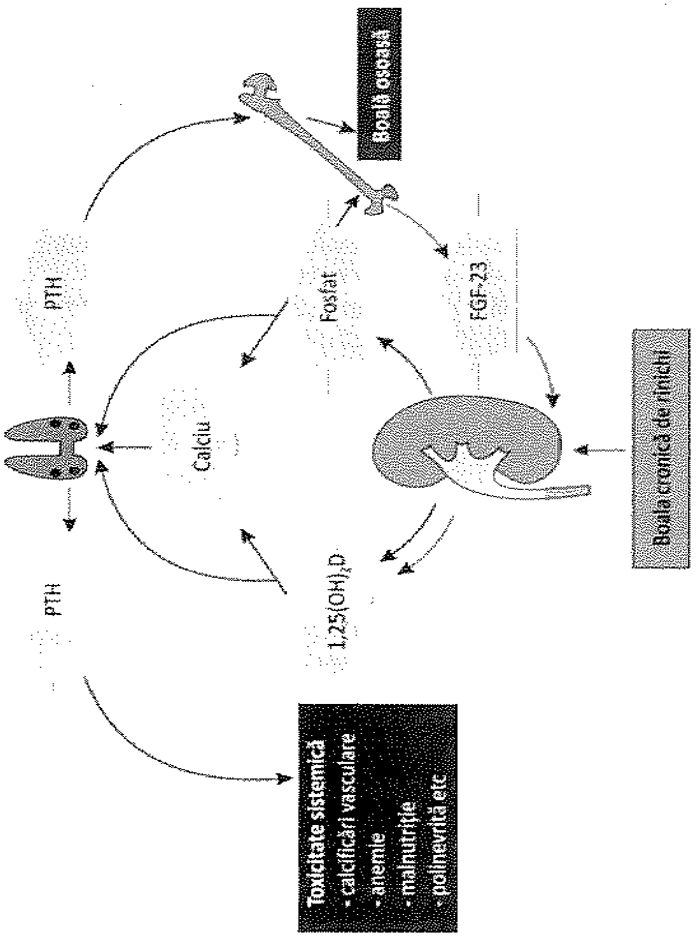


Figura 2. Principalele mecanisme patogenice ale tulburărilor metabolismului mineral și osos din BCR.

Termenul de *tulburări minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi* (TMO-BCR) corespunde mai curând unui sindrom, decât unei boli, care descrie

asocierea de anomalii biochimice şi hormonale, modificări patologice ale scheletului osos şi calcificări extrascheletice, toate contribuind la creşterea riscului de morbiditate cardiovasculară, de fracturi şi de mortalitate la pacienţii cu BCR (vezi figura 3).

Componentele TMO-BCR sunt: anomaliile biochimice (calciu, fosfat, PTH, ale metabolismului vitaminei D), anomaliile scheletului osos şi calcificările vasculare sau ale părţilor moi.

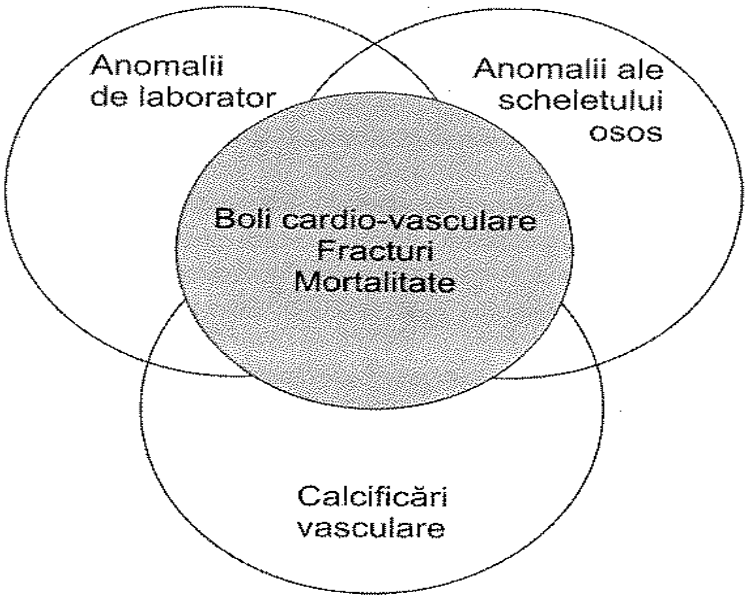


Figura 3. Tulburările metabolismului mineral şi osos asociate BCR.

Anomaliile biochimice se referă la nivelurile anormale ale calciului, fosfatului, parathormonului şi vitaminei D, acestea asociindu-se cu un risc crescut de morbi-mortalitate în rândul pacienţilor cu BCR.

Anomaliile scheletului osos se referă la *turnover*, mineralizare, volum şi creştere liniară ale osului.

Din punct de vedere clinic, cea mai severă consecință (tardivă) a acestor anomalii este fractura osoasă, asociată cu un risc semnificativ crescut de mortalitate, dar deformările scheletului osos şi întârzierea creşterii la copil pot fi, de asemenea, adesea observate.

Termenul de osteodistrofie renală se referă la alterarea morfologiei osoase în BCR; osteodistrofia renală este clasificată histopatologic în patru categorii folosind trei parametri: *turnover*-ul osos (redus, normal sau crescut), mineralizarea osoasă (normală sau anormală) şi volumul osos (redus, normal sau crescut):

- Hiperparatiroidism secundar moderat – *turnover* osos uşor crescut şi mineralizare normală;
- Osteită fibroasă – *turnover* crescut şi mineralizare normală;
- Boala osoasă adinamică – *turnover* scăzut şi volum osos scăzut;
- Boala mixtă – *turnover* crescut şi mineralizare anormală.

Calcificările extrascheletice, mai ales cele vasculare, s-au asociat cu morbiditatea şi mortalitatea de cauză cardiovasculară.

Calcifilaxia este asociată cu depozite de calciu şi fosfor în vasele arteriale subcutanate, ducând progresiv la necroza ischemică a pielii şi a ţesutului adipos. Se manifestă iniţial prin noduli dureroşi la nivelul pielii în zone precum degetele de la mâini şi picioare, gleznă, coapse, perete abdominal şi piept.

Modificările clasice biochimice ale bolii osoase renale sunt reprezentate de **hiperfosfatemie, hipocalcemie** asociate cu **niveluri crescute de PTH**. Aceste modificări apar încă din stadiile precoce ale BCR, necesitând o monitorizare periodică a acestor parametri.

Explorările imagistice folosite pentru identificarea şi localizarea anatomică a glandelor paratiroide

înaintea paratiroidectomiei sunt:

- *Ultrasonografia* - o metodă non-invazivă ce poate evidenția extensia și tipul hipertrofiei paratiroidiene;
- *Scintigrafia* folosește radioizotopi legați de proteine, cel mai comun este ^{99}Tc. Aceasta este o metodă obișnuită pentru localizarea prechirurgicală a paratiroidelor în hiperparatiroidismul secundar;
- Explorările *RMN* și *CT* pot aduce informații despre localizarea anormală a paratiroidei.

Biopsia osoasă reprezintă metoda *gold standard* pentru determinarea modificărilor în *turnoverul* osos. Această procedură permite însumarea măsurătorii *turnoverului* osos și a ratei de formare osoase la măsurătorile statice ale structurii, formării și reabsorbției osoase. Biopsia osoasă este recomandată în cazul fracturilor inexplicabile, a hipercalcemiei sau a hipofosfatemiei inexplicabile, în cazul suspectării intoxicație cu aluminiu și înaintea terapiei cu bifosfonați.

17.4.9. Modificările cardiovasculare în boala cronică de rinichi

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de mortalitate la pacienții cu BCR.

17.4.9.1. Hipertrofia ventriculară stângă și insuficiența cardiacă

Cardiomiopatia uremică, alături de boala cardiacă ischemică, reprezintă cele mai importante două cauze de insuficiență cardiacă la pacientul renal, fiind totodată și cei mai de seamă determinanți ai morții de cauză cardiacă. Principala manifestare a cardiomiopatiei uremice o reprezintă hipertrofia ventriculară stângă (HVS).

Hipertrofia ventriculară stângă este o modificare adaptativă care apare ca răspuns la suprasolicitarea,

atât de presiune cât şi de volum, a ventriculului stâng. Principalii factori care duc la suprasolicitare de volum şi de presiune a VS la pacienţii cu BCR sunt enumeraţi în tabelul 8.

Tabelul 8. Mecanisme de suprasolicitare a VS.

Suprasolicitare de presiune
Hipertensiune arteriala
Arterioscleroză
Stenoză aortică
Suprasolicitare de volum
Creşterea volumului extracelular
Fistula arterio-venoasă
Anemie

Relaţia dintre supraîncărcarea de presiune şi de volum influenţează *tipul morfologic* de HVS indusă. Dacă stimulul primar este supraîncărcarea de volum, acesta va fi urmat de o creştere a presiunii şi stresului diastolic, care iniţial determină supraadăugarea de noi sarcomere în serie, urmată de noi sarcomere în paralel. HVS, denumită în acest caz *excentrică*, se dezvoltă cu o creştere a grosimii peretelui care este suficientă doar pentru a contrabalansa creşterea razei cavităţii ventriculare.

Dacă stimulul primar este reprezentat de supraîncărcarea de presiune, atunci HVS este legată de presiunea sistolică sau presiunea pulsului. Supraîncărcarea de presiune duce la adiţionarea în paralel de noi sarcomere, cu o creştere disproporţionată a grosimii peretelui ventricular faţă de radiusul normal al cavităţii. Acest tip este denumit *hipertrofie concentrică* întrucât ventriculul stâng nu îşi schimbă dimensiunile interne.

La pacienţii cu BCR, postsarcina este influenţată

şi de reducerea complianţei peretelui arterial. Rigidizarea arterială (*arterial stiffness*) ca urmare a arteriosclerozei se caracterizează clinic prin creşterea presiunii sistolice, fără o modificare semnificativă a presiunii diastolice, cu mărirea secundară a presiunii pulsului.

Un alt factor contributor la geneza HVS poate fi reprezentat de leziunile valvulare dobândite. Majoritatea leziunilor valvulare întâlnite la pacienţii cu BCR sunt reprezentate de calcificări de inel şi cuspe. Calcificările valvulare au fost de asemenea asociate cu tulburări de ritm şi de conducere, insuficienţă mitrală sau calcificări vasculare periferice.

Pacienţii hemodializaţi cu HVS pot asocia şi un grad de disfuncţie diastolică. Odată cu rigidizarea peretelui VS, creşteri minore în volumul extracelular duc la creşteri semnificative ale presiunii în VS, de multe ori manifestată prin edem pulmonar acut. Disfuncţia sistolică este întâlnită mai frecvent la pacienţii cu antecedente cardiovasculare dinaintea intrării în dializă.

Netratate, hipertrofia sau dilatarea VS vor duce la cardiomiopatie dilatativă. Tabloul clinic este tipic insuficienţei cardiace decompensate. Edemul pulmonar acut poate avea drept cauză fie disfuncţia sistolică secundară cardiomiopatiei dilatative, fie disfuncţia diastolică asociată hipertrofiei VS.

17.4.9.2. Ateroscleroza şi arterioloscleroza

Mediul uremic, împreună cu modificările metabolice şi hemodinamice, favorizează modificări de tip aterosclerotic la nivelul arterelor coronare.

Atât factori umorali cât şi mecanici contribuie la formarea plăcii de aterom. Hipertensiunea arterială sau curgerea turbulentă la bifurcaţiile vaselor duc la activare şi injurie endotelială. La acest mecanism se adaugă şi alţi factori de risc pentru boala aterosclerotică (vezi tabelul 9).

Tabelul 9. Factori de risc ai bolii ateromatoase în BCR.

Factori asociaţi uremiei
Disfuncţie plachetară/ Nivel crescut de factori protrombotici
Stresul oxidativ
Hiperhomocisteinemia
Metabolism anormal al ionilor divalenţi
Alterarea metabolismului glucidic / Exces de compuşi avansaţi de glicozilare
Inflamaţia cronică
Factori de risc tradiţionali
Hipertensiunea arterială
Diabetul zaharat
Fumatul
Hipertrofia VS
Dislipidemia
Fibrinogenul
Menopauza

Calcificările de la nivelul intimei sunt asociate cu vârsta înaintată şi risc crescut/ antecedente de ateroscleroză, iar calcificările de la nivelul mediei sunt întâlnite la pacienţii mai tineri, cu un risc mai scăzut de ateroscleroză, dar cu durata mai mare în dializă şi anomalii ale metabolismului osos.

17.4.9.3. Aritmiile cardiace şi moartea subită

Hipertrofia ventriculară stângă şi boala coronariană sunt asociate cu un risc crescut de aritmii. În plus, electroliţii care pot influenţa conducerea cardiacă (K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, H^+) au de multe ori valori patologice sau pot suferi modificări bruşte (în timpul dializei). Monitorizarea Holter decelează tulburări de ritm ventriculare (extrasistole polifocale, cuplete, TV nesusţinută) la aproximativ 30% din pacienţii dializaţi. Tratamentul cronic cu digoxin ar putea favoriza tulburările de ritm, în special postdialitic,

când apar hipokaliemie şi hipocalcemie relativă, fără dovezi clare în acest sens.

Moartea subită reprezintă un deces în mai puţin de 1 oră de la debutul simptomelor, la un pacient fără o patologie ameninţătoare de viaţă. În etiopatogenia morţii subite la pacienţii dializaţi sunt implicate: hipertrofia ventriculară stângă, insuficienţa cardiacă, hipervolemia, modificările rapide ale electroliţilor, hiperreactivitatea simpatică, dispersia intervalului QT, statusul pro-inflamator sau alterarea metabolismului fosfocalcic.

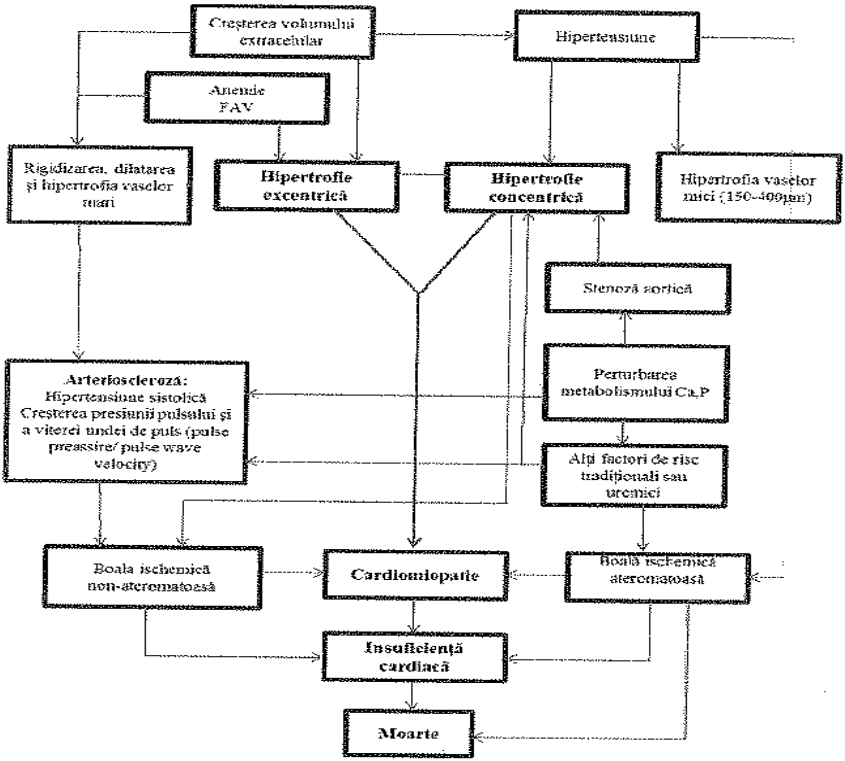


Figura 4. Mecanismele afectării cardiovasculare din BCR.

17.5. MANIFESTĂRI CLINICE

- *Asimptomatic* – la o extremă se află pacienții asimptomatici, la care o valoare anormală a creatininei serice este remarcată la o examinare biochimică de rutină. Asemenea pacienți pot fi uimiți atunci când le este explicat faptul că o parte substanțială din funcția lor renală este pierdută, iar urmărirea îndeaproape, consilierea și determinarea acestor pacienți să își respecte medicația prescrisă poate fi uneori o sarcină extrem de dificilă.
- *Boală asociată* – numeroase cazuri de boală renală cronică sunt diagnosticate în clinicile de medicină internă, diabetologie, cardiologie, urologie etc. deoarece medicii cunosc efectele altor boli asupra funcției renale.
- *Prezentarea simptomatică* – relativ puțini pacienți sunt diagnosticați, deoarece ei se prezintă cu simptome nespecifice bolii renale cronice, cum ar fi astenia fizică, dispneea și anorexia; astfel, cu excepția stadiului celui mai avansat de BCR, diagnosticul se bazează pe *suspiciunea clinică*, confirmată ulterior printr-un examen paraclinic. La extrema acestei categorii de pacienți se află cei care se prezintă în stadiul uremic acut, care necesită inițierea de urgență a dializei, ei constituind aproximativ 5% din pacienții care intră în programul de supleere renală cronică.

Inițial poate fi dificil de făcut diferența între insuficiența renală acută și BCR, însă o anamneză detaliată, examenul fizic corect și complet și investigațiile paraclinice adecvate constituie cheia diagnosticului (vezi tabelul 10).

Tabelul 10. Criterii pentru boala renală cronică.

Istoric Alterarea stării de sănătate mai mult de 6 luni, hipertensiune veche, proteinurie, nicturie > 6 luni; disfuncție sexuală; anomalii detectate cu ocazia examenelor medicale de rutină și/sau a sarcinii; boală recurentă în copilărie
Examen clinic Paloare, pigmentație, prurit, semne de afectare vasculară secundară hipertensiunii; adesea pacientul are o stare generală „bună", discrepantă cu analizele de laborator anormale
Investigații Anemie normocromă; rinichi mici la ecografie (excepție: diabet zaharat, mielom, boală polichistică); osteodistrofie renală la radiografie (rar observată, dar concludentă atunci când este găsită)

Tabloul clinic al BCR în stadiile 1-3 (parțial și în stadiul 4) este dominat de semnele și simptomele bolii renale sau sistemice care a determinat afectarea renală cronică.

Odată cu reducerea RFG <30 ml/min se întâlnesc frecvent manifestări subtile și relativ nespecifice ale BCR. Este posibilă instalarea anorexiei, în special matinale. Două manifestări clinice – poliuria nocturnă și astenia progresivă sunt fenomene relativ precoce în stadiul 4 al BCR. În acest stadiu, anemia renală (ușoară sau moderată) este extrem de frecventă, astfel că pot fi prezente manifestările clinice generale ale sindromului anemic. În toate stadiile, HTA secundară renovasculară sau reno-parenchimatoasă poate să determine simptome specifice bolii hipertensive severe. Odată cu reducerea RFG <15 ml/min devin evidente manifestările clinice polimorfe ale sindromului uremic (vezi mai jos).

Pacientul cu BRCT. Proporția pacienților cu BCR care se prezintă ca *urgență uremică* nu depășește

5 procente; aceşti pacienţi pot fi în comă, pot declanşa crize paroxistice sau pot prezenta asterixis. Tegumentele pot prezenta escoriaţii datorită pruritului intens, purpură, sau descuamare furfuracee. Presiunea arterială este crescută, iar examinarea fundului de ochi poate revela hemoragii sau exsudate. Şocul apexian este deplasat spre lateral, şi deseori poate fi auscultată frecătura pericardică. Sunt prezente ralurile crepitante la bazele pulmonare şi edeme generalizate. Investigaţiile biochimice arată deseori o concentraţie a ureei serice peste 300 mg%, a creatininei serice peste 12 mg%, hipocalcemie, hiperfosfatemie, hiperkaliemie, şi acidoză metabolică parţial compensată. Este prezentă anemia normocromă normocitară, cu valori normale ale globulelor albe şi trombocitelor.

Câteodată starea pacientului nu permite o anamneză detaliată, dar anturajul relatează o deteriorare a stării generale cu cca 6 luni anterior, manifestată prin dispnee, anorexie, prurit, şi nicturie. De cele mai multe ori, halena tipică uremică cu miros de amoniac pune în alertă medicul de familie sau aparţinătorii.

Manifestările clinice ale pacientului uremic sunt numeroase şi implică afectarea majorităţii organelor şi sistemelor (vezi tabelul 11 şi figura 1). În mod curent, sindromul uremic îşi manifestă apariţia atunci când rata de filtrare glomerulară scade sub 10 ml/min per 1,73 m^2.

17.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

17.6.1. Profilaxia primară a BCR

Profilaxia primară a bolii cauzale este primul pas în prevenirea BCR. Pentru eficacitatea intervenţiilor primare trebuie să avem în vederea prevenţia afecţiunilor cu risc crescut de BCR:

Tabelul 11. Manifestări specifice uremiei.

CLINIC	
GENERALE	
- astenie, slăbiciune	- anemie + acizi metabolici reținuți
- hipotermie	- termogeneză scăzută ca urmare a scăderii Na^+-K^+-ATP-azei
CUTANATE	
-paloare	- anemie
- prurit	- hiperparatiroidism
- chiciură uremică	- retenție de uree
MUCOASE	
- epistaxis, sângerări mucoase	- disfuncție trombocitară produsă de toxinele uremice şi, mai ales, de acidul guanidino-succinic
CUTANEO-MUCOASE	
- edeme faciale dimineața, la trezire şi gambiere seara, la culcare	- retenție de sodiu şi apă
UNGHII	
- semn Terry	- arc distal de culoare maronie la nivelul unghiilor, prezent la 35% dintre bolnavii cu BRCT
MUSCULAR	
- crampe nocturne la membrele inferioare	- neuropatia uremică
- parestezii, disestezii	
ARTICULAR	
- artrite, periartrite, atac de pseudogută	- hiperparatiroidism secundar
- osteodistrofie renală	
RESPIRATOR	
- dispnee de tip Kussmaul	- acidoză
- respirația periodică Cheyne-Stokes	- plămân uremic

- edem pulmonar acut	
SUGHIȚ	- contracturi ale diafragmei secundare hipocalcemiei
DIGESTIV	
- tulburări ale gustului	- retenție toxine uremice
- greață, vărsături, diaree	
- hemoragii digestive	
- insuficiență pancreatică	
- alterări ale funcțiilor metabolice	
- hepatite virale B	
CARDIOVASCULAR	
- dureri precordiale, frecături pericardice	- pericardită
- suflu sistolic	- anemie
- HTA	- retenție de sare și apă, - niveluri crescute de angiotensină II - secreție crescută de aldosteron - creștere a tonusului simpatic - eliberare crescută de factori vasoconstrictori - scăderea producției de hormoni vasopresori - cardiomiopatie - ateromatoză
NEUROLOGIC	
- asterixis	- hipocalcemie
- fasciculații, mioclonii	- encefalopatie uremică
- picioare neliniștite	- polineuropatie uremică
- tălpi care ard	
ENDOCRIN	
- funcția tiroidiană	
- tulburări în sfera sexuală	
GENITO-URINAR	
- pierderea libidoului	- hipogonadism

- impotență sexuală

ALTERĂRI IMUNOLOGICE

- infecții bacteriene și virale - deficit imunitar

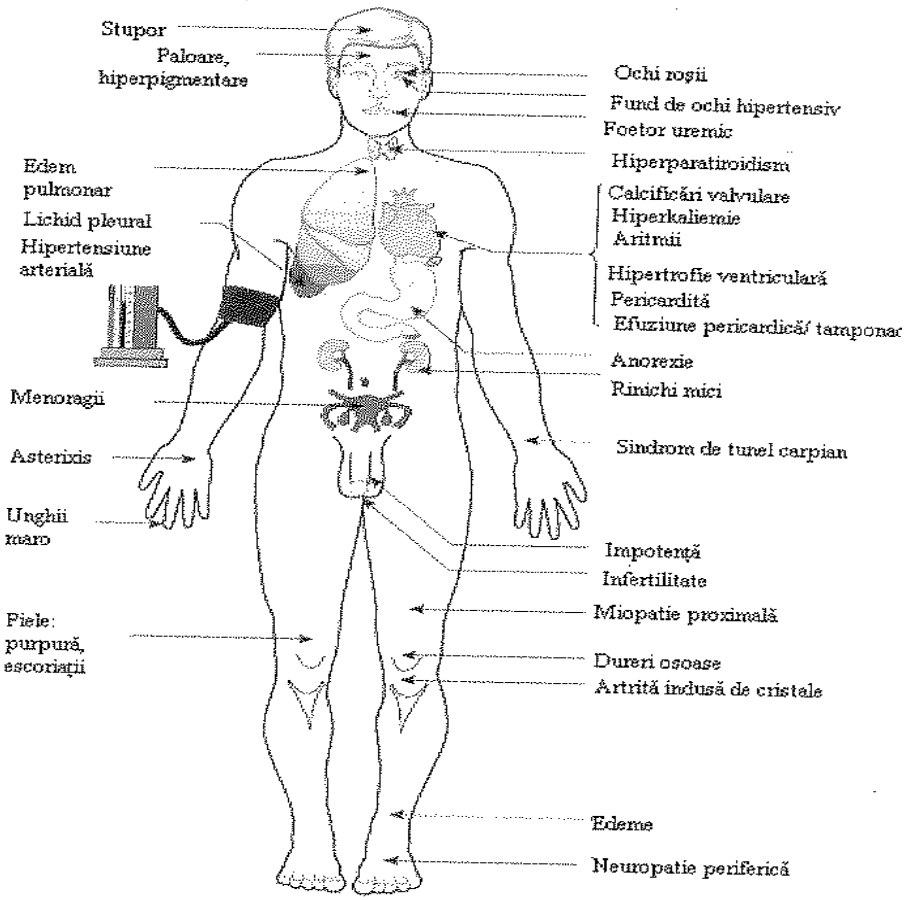


Figura 5. Manifestări specifice uremiei.

- *Nefropatia hipertensivă*

Controlul strict al presiunii arteriale pentru a atinge valorile țintă: <140/90mmHg sau <130/80mmHg,

dacă este asociat diabetul zaharat ar putea, teoretic, să prevină instalarea nefroangiosclerozei.

- *Nefropatia diabetică*

Profilaxia primară a BCR în diabetul zaharat cuprinde măsurile terapeutice aplicate tuturor bolnavilor diabetici cu normoalbuminurie în scopul întârzierii sau prevenirii evoluției spre nefropatia diabetică. Intervențiile terapeutice țintesc două obiective:

- controlul strict al glicemiei;
- controlul TA;
- monitorizarea excreției urinare de albumină;
- combaterea factorilor de risc cardio-vascular: terapie hipolipemiantă, oprirea fumatului.

Pentru controlul TA și al proteinuriei, prima opțiune terapeutică trebuie să fie medicamentele care interferă cu acțiunea angiotensinei: IECA sau blocanții receptorilor angiotensinei II.

- *Alte nefropatii*

Pielonefrita cronică, nefropatia obstructivă și nefropatiile toxice sunt nefropatii a căror evoluție spre insuficiență renală este evitabilă prin instituirea măsurilor terapeutice corespunzătoare. Profilaxia primară a declinului funcțional renal se referă la intervențiile etiologice: terapia antiinfecțioasă, îndepărtarea obstacolului reno-urinar și întreruperea expunerii la substanța nefrotoxică responsabilă de BCR. Bolile renale ereditare nu beneficiază ca măsuri de profilaxie primară decât de sfatul genetic.

17.6.2. Profilaxia secundară a bolii cronice de rinichi

Factorii de progresie către lezarea ireversibilă a parenchimului renal se împart în *factori modificabili* și *nemodificabili*.

Tabelul 12. Intervenții terapeutice recomandate în diferitele stadii ale bolii cronice de rinichi.

Stadiul BCR	Consecințe metabolice	Intervenții terapeutice
1.afectare renală cu RFG ≥ 90		• controlul strict al glicemiei • controlul strict al presiunii arteriale • medicație specifică bolii renale cauzale: - imunosupresie în glomerulonefrite - evitarea agenților nefrotoxici - depistarea și reducerea factorilor de risc cardio-vascular - oprirea fumatului - măsuri de încetinire a progresiei și de reducere a proteinuriei: blocarea sistemului renină-angiotensină
2.afectare renală cu RFG = 60-90	• începe să crească PTH seric • FGF23	• estimarea progresiei prin monitorizarea RFG la 6-12 luni interval; evaluarea și tratamentul co-morbidităților.
3. RFG = 30-60	• reducerea absorbției calciului	• evaluarea și tratamentul complicațiilor:

	(RFG < 50) • scade activitatea lipoproteinlipazelor • malnutriție • debutul hipertrofiei ventriculare stângi • debutul anemiei (deficit de eritropoietină)	• monitorizarea dietei • controlul anemiei (eritropoietină, feroterapie) • controlul hiperfosfatemiei (dietă, chelatori intestinali) • controlul hipocalcemiei (vitamina D) • evitarea malnutriției
4. RFG = 15-30	• hiperfosfatemie • acidoză metabolică • tendință la hiperpotasemie • creşterea trigliceridelor plasmatice	• restricție dietetică de potasiu • alcalinizante (bicarbonat de sodiu) • alegerea modalității de dializă • crearea căii de abord vascular pentru hemodializă
5. RFG < 15	• sdr. uremic • boală cardio-vasculară	• inițierea dializei

Odată depistat, pacientul cu BCR trebuie îndrumat către nefrolog pentru:

- confirmarea diagnosticului;
- identificarea cauzei bolii renale;
- stadializarea BCR;
- evaluarea factorilor de co-morbiditate;
- stabilirea planului terapeutic individualizat;
- evaluare periodică.

Situațiile clinice care impun trimiterea de urgență a pacientului la nefrolog sunt acelea în care poate fi presupusă agravarea bolii sau chiar evoluția spre deces, în absența instituirii prompte a tratamentului de specialitate adecvat:

- creşterea creatininei serice cu 0,3mg/dl sau creştere procentuală a creatininei serice cu mai mult de 50% (1,5 ori) față de valorile anterioare;
- RFG estimată sub 15ml/min/1,73m^2, indiferent de asocierea manifestărilor intoxicației uremice;
- RFG estimată între 15-29ml/min/1,73m^2, dacă BCR nu este cunoscută sau RFG nu este stabilă;
- HTA malignă sau rezistentă la tratament;
- tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic;
- hiperkaliemie >7mEq/l;
- hipokaliemie <2,5mEq/l;
- hipercalcemie >11mg/dl;
- bicarbonat seric <15mEq/l;
- la depistarea proteinuriei peste 0,5g/24h, a hematuriei microscopice persistente cu evaluare urologică negativă;
- în caz de suspiciune a unei boli sistemice cu afectare renală (vasculită, lupus eritematos sistemic etc.);
- dacă asociază anemie discordantă cu stadiul BCR sau anemie severă şi în prezența acidozei metabolice sau a anomaliilor parametrilor

metabolismului fosfo-calcic;
- scăderea progresivă a RFG sau creşterea progresivă a creatininemiei la un bolnav în stadiul 3 al BCR (30-60 ml/min/1,73m^2).

17.6.3. Tratamentul progresiei

Monitorizarea regulată a presiunii arteriale este obligatorie în toate stadiile BCR. Monitorizarea paraclinică trebuie efectuată periodic, la intervale diferite, în funcţie de stadiul BCR (cel puţin anual în primele două stadii şi mai des pentru cazurile cu RFG <60ml/min/1,73m^2) şi trebuie să includă:
- creatininemia pentru estimarea RFG prin ecuaţii de estimare;
- determinarea proteinuriei;
- examenul sedimentului urinar;
- investigaţii imagistice renale;
- bilanţ hidro-electrolitic şi acido-bazic (Na, K, Cl, RA).

Tabelul 13. Măsuri de încetinire a progresiei BCR.

Recomandări de nivel 1
1. Controlul tensiunii arteriale
2. Tratamentul cu IECA
3. Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor de angiotensină II (ARA II)
4. Tratamentul cu inhibitori direcţi ai reninei
5. Evitarea blocanţilor calcici dihidropiridinici
6. Controlul aportului proteic
Recomandări de nivel 2
1. Restricţia aportului sodat
2. Controlul aportului hidric
3. Blocante calcice non-dihidropiridinice
4. Inhibitori aldosteronici
5. Dubla blocadă a SRAA (IECA + ARA II)
6. β-blocante
7. Întreruperea fumatului
8. Tratamentul cu alopurinol

17.6.3.1. Restricţia proteică se numără printre primele intervenţii propuse pentru a încetini rata de progresie a afectării renale cronice. Se recomandă un aport proteic de aproximativ 0,8 g/Kgc/zi + pierderile urinare la pacienţii cu proteinurie şi BCR, exceptând stările de malnutriţie.

17.6.3.2. Restricţia aportului de sare la 80-120 mmol/zi (aproximativ 2-3g NaCl) este recomandată cu scopul de a optimiza efectul anti-proteinuric al IECA, BRA şi blocantelor canalelor de calciu non-dihidropiridinice.

17.6.3.3. S-a relevat o asociere semnificativă între ***aportul lichidian*** crescut şi progresia mai rapidă a bolii renale. Aportul exagerat de lichide (peste 3,5 litri) nu trebuie recomandat de rutină bolnavilor cu BCR, mai ales celor cu polichistoză renală.

17.6.3.4. Toţi pacienţii cu BCR trebuie nu numai sfătuiţi să întrerupă ***fumatul***, dar şi asistaţi pentru a atinge acest scop.

17.6.3.5. Măsurile farmacologice de nefroprotecţie includ tratamentul antiproteinuric, controlul tensiunii arteriale, controlul glicemic la diabetici, corecţia acidozei metabolice şi terapia hipolipemiantă cu statine.

Terapia antiproteinurică

Blocarea sistemului renină – angiotensină – aldosteron utilizând:

- ***inhibitori al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)*** - efecte semnificative antiproteinurice, antiinflamatorii, antiproliferative, antifibrotice intraglomerulare.
- ***blocanţii receptorului AT1 al angiotensinei II***

(ARA2) – au avantajul de a bloca Ang II; asociază efecte vasodilatatoare, antiproliferative şi antifibrotice prin stimularea receptorilor AT2.

Utilizarea IECA/ARA2 se asociază cu riscul deteriorării hemodinamic mediate a funcţiei renale. Acest risc este minor (doar 5-10% dintre pacienţi dezvoltă insuficienţă renală acută semnificativă care să necesite oprirea administrării medicamentului) şi tranzitoriu (la majoritatea pacienţilor funcţia renală se stabilizează sau chiar se ameliorează după 2 luni de tratament). Totuşi, după iniţierea sau creşterea posologiei IECA la pacienţii cu SAR, supravegherea creatininemiei şi a kaliemiei este obligatorie. Se recomandă creşterea progresivă a dozei până la doza maximă tolerată.

- ***antagoniştii aldosteronici (spironolactona şi eplerenona)*** reduc suplimentar proteinuria când sunt asociaţi tratamentului cu IECA/ARA2, reduc glomeruloscleroza şi fibroza tubulo-interstiţială şi suplimentar exercită un efect remodelant cardiac;
- ***inhibitorii direcţi de renină (Aliskiren)*** determină reducerea susţinută şi marcată a activităţii reninei plasmatice, şi consecutiv a nivelelor de Ang II şi aldosteron; reduc proteinuria şi tensiunea arterială administrate în monoterapie sau în asociere cu ARA2.
- ***vitamina D activată şi analogii acesteia*** asociaţi tratamentului cu IECA/ARA2 determină reducerea suplimentară a proteinuriei, a rezistenţei la insulină, a tensiunii arteriale, a inflamaţiei şi a fibrozei glomerulare şi tubulointerstiţiale;
- ***Blocanţii de calciu non-dihidropiridinici*** reduc semnificativ proteinuria independent de valorile tensionale; pot fi utilizaţi în renoprotecţie când tratamentul cu IECA/ARA2 nu este tolerat sau pentru efect ipotetic adiţional;
- Suplimentarea cu *bicarbonat* – reduce progresia CKD.

Terapia antihipertensivă

Valorile ţintă recomandate sunt:

- sub 130/80 mmHg la pacienţii cu boli renale non-diabetice şi proteinurie sub 1g/zi;
- sub 125/75 mmHg la pacienţii cu diabet zaharat sau proteinurie ≥1g/zi;

Medicaţia de elecţie este reprezentată de blocarea sistemului RAA.

Controlul glicemiei la diabetici

Controlul glicemic strict este asociat cu apariţia mai tardivă a proteinuriei clinic manifeste şi cu încetinirea ratei de creştere a creatininemiei la subiecţi cu diabet zaharat tip II.

Terapia hipolipemiantă cu statine

Deşi efectele favorabile ale statinelor ar putea fi datorate reducerii lipidelor plasmatice (LDL), nu poate fi exclusă participarea efectelor pleiotrope ale acestor medicamente:

- reducerea acumulării matricei extracelulare deoarece inhibă producţia de colagen şi fibronectină a celulelor mezangiale;
- reducerea proliferării celulare (celule mezangiale, celulele musculare netede tubulare sau vasculare);
- reducerea exprimării factorilor de creştere ai ţesutului conjunctiv;
- reducerea eliberării de chemokine şi citokine din celulele mezangiale şi monocite;
- ameliorarea funcţiei endoteliului;
- efecte benefice pe hemodinamica glomerulară.

Până în prezent, nu există date care să susţină efectul reno-protector al terapiei hipolipemiante cu fibraţi.

17.6.4. Tratamentul anemiei

Tratamentul anemiei renale include trei măsuri terapeutice: tratamentul cu fier, tratamentul cu eritropoietină şi transfuziile de sânge.

Atât la pacienţii fără tratament, cât şi la pacienţii sub terapie cu EPO, se recomandă un tratament de probă cu fier i.v., atunci când se doreşte corecţia anemiei la valori ale feritinei sub 500 ng/ml şi saturaţia transferinei sub 30%.

Iniţierea tratamentului cu eritropoietină se va face la pacientul cu BCR după corecţia altor cauze de anemie, inclusiv deficit de fier sau sindrom inflamator, cu monitorizarea hemoglobinei, iniţial lunar. Se recomandă prudenţă în iniţierea tratamentului cu EPO la pacienţii cu neoplazii, antecedente de neoplazii sau accident vascular cerebral. Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu EPO la pacienţii cu valori ale hemoglobinei > 10g/dl. La pacienţii cu BCR std. 5D tratamentul cu EPO ar trebui iniţiat la valori ale Hb între 9 şi 10 g/dl, pentru a evita scăderea acesteia sub 9 g/dl.

Dintre agenţii stimulanţi ai eritropoiezei fac parte: eritropoietina recombinantă umană (rHuEpo), darbepoietina alfa, C.E.R.A. (*Continuous Erythropoietin Receptor Activator - methoxypolyethylene glycol* – epoietin beta).

Se vorbeşte despre **rezistenţă la tratamentul cu ASE** atunci când valorile hemoglobinei nu cresc în prima lună de la iniţierea tratamentului. Principalele cauze ale rezistenţei la tratamentul cu EPO sunt enumerate în tabelul 14.

17.6.5. Tratamentul tulburărilor minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi

Tratamentul bolii osoase la pacientul dializat are ca obiective biologice scăderea nivelurilor ridicate de fosfor,

normalizarea calciului seric precum şi menţinerea nivelului parathormonului între de 2 ori şi 9 ori limita superioară a valorii de referinţă pentru fiecare laborator în parte. Considerăm ca ţinta pentru fosfor ar trebui să fie intervalul 3,5-5,5 mg/dl. La fel ca hiperfosfatemia, hipofosfatemia severă (P<0,65mmol/l) se poate asocia cu o mortalitate crescută.

Tabelul 14. Cauzele anemiei din BCR.

Cauze principale (frecvente)	Cauze secundare (rare)
Deficitul de fier	Complianţa scăzută la tratamentul cu ASE
Infecţie, inflamaţie Dializă inadecvată	Sângerări Hiperparatiroidism Deficit de B_{12}şi folaţi Hemoliză Sindrom mielodisplazic Hemoglobinopatii Tratamentul cu IECA, ARA II Deficit de carnitină Anticorpi anti-EPO

17.6.5.1. Tratamentul hiperfosfatemiei

Măsurile dietetice care limitează aportul de fosfor la doar 800-1200 mg/zi sau echivalentul a 8400 mg/săptămână reprezintă cheia menţinerii fosforului în limite normale. Dintre alimentele bogate în fosfor amintim produsele lactate, băuturile răcoritoare (în special cola), produsele din carne, ficatul, fasolea, alunele, batoanele de cereale, aditivii alimentari.

Hemodializa reduce aproximativ 800 mg fosfor per şedinţă (2400 mg/săpt.) acesta rămânând însă inferior aportului exogen săptămânal. *Tratamentul medicamentos* al hiperfosforemiei cuprinde mai multe clase de medicamente:

- Chelatorii de fosfor cu conţinut de calciu (carbonat

şi acetat de calciu) – reprezintă prima linie medicamentoasă în tratamentul hiperfosfatemiei;
- Sevelamerul - este un chelator de fosfat non-absorbabil care nu conţine calciu, având astfel avantajul de a nu produce hipercalcemie;
- Carbonatul de lantanum - este un alt chelator de fosfor care nu conţine calciu, fiind util, la fel ca şi sevelamerul, la pacienţii cu risc de hipercalcemie;
- Combinaţiile între carbonatul de magneziu şi sărurile de calciu – pot fi de asemenea utilizate pentru tratamentul hiperfosfatemiei, combinând eficacitatea chelatorilor pe baza de calciu cu efectele benefice ale magneziului.

17.6.5.2. Menţinerea în limite normale a calcemiei

Trebuie menţinută în limite normale (între 8,4 şi 9,5 mg%) prin administrarea de preparate de calciu în afara meselor principale pentru a favoriza absorbţia intestinală a calciului în caz de hipocalcemie, sau prin întreruperea administrării de vitamină D sau analogi ai vitaminei D la cei cu hipercalcemie. În plus, la pacienţii dializaţi, menţinerea în limite normale a calcemiei se realizează prin utilizarea unui dializat cu o concentraţie de calciu între 1,25 şi 1,5 mmol/l.

17.6.5.3. Tratamentul hiperparatiroidismului secundar

Acest obiectiv este realizat prin intermediul mai multor strategii terapeutice care cuprind:
- Normalizarea calciului, chelatori de fosfor;
- Vitamina D activă sau analogi de vitamină D (paricalcitol) - vitamina D *activă*. Sunt disponibile mai multe preparate, cele mai utilizate fiind calcitriolul, doxercalciferolul şi alfacalcidiolul;
- Calcimimetice - Cinacalcetul, singurul reprezentant al clasei, nu influenţează absorbţia intestinală de calciu sau fosfor, scăzând PTH-ul fără a creşte

calcemia sau fosfatemia;

- Paratiroidectomia este indicată la pacienții cu hiperparatiroidism sever persistent (PTH >800 pg/ml) în ciuda tratamentului farmacologic, sau când tratamentul medicamentos nu este tolerat din cauza efectelor adverse.

17.6.5.4. Abordarea osului adinamic

În cazul unui *turnover* osos scăzut, atunci când avem de a face cu un os adinamic, trebuie utilizate soluții de dializat cu o concentrație de calciu care să nu depășească 1,25 mmol/l, deoarece nivelul scăzut al calciului la acești pacienți reprezintă un important stimul pentru secreția de PTH. Chelatorii de fosfor și vitamina D trebuie evitați la pacienții cu parathormon scăzut deoarece ei tind să inhibe și mai mult secreția sa.

17.6.6. Tratamentul tulburărilor de coagulare

Dializa adecvată (kT/v > 1,2 în HD și kT/v > 1,7 în DP) și utilizarea membranelor biocompatibile high-flux ameliorează timpul de sângerare, probabil prin eliminarea anumitor toxine uremice. Efectele heparinei nefracționate pot persista și 2-3 ore, chiar mai mult în cazul heparinelor cu greutate moleculară mică. În anumite cazuri se poate minimiza doza de heparină sau utiliza citratul ca anticoagulant.

17.6.7. Tratamentul manifestărilor cutanate din BCR

Abordarea pacientului cu prurit uremic începe prin excluderea altor cauze: urticarie, psoriazis, dermatită atopică, manifestări secundare hepatitelor cronice, hipotiroidismului sau diabetului zaharat.

Optimizarea dializei și a statusului nutrițional scad prevalența și severitatea pruritului uremic. Controlul dezechilibrelor fosfo-calcice îmbunătățește

simptomatologia, dar paratiroidectomia şi-a demonstrat un efect benefic în ameliorarea pruritului uremic. Administrarea topică de creme emoliente este printre primele măsuri terapeutice, în ciuda rezultatelor contradictorii. Antihistaminele de generația a doua, cum ar fi Ketotifenul (2-4 mg/zi), ar putea avea efecte asupra PU. Fototerapia (UVB), în cure de 2-3 săptămâni, ameliorează pruritul pe o perioadă de până la câteva luni. Trebuie avut în vedere riscul potențial cancerigen al fototerapiei de lungă durată. Administrat după dializă, Gabapentin (300 mg) ameliorează pruritul. În cazul administrării cronice se recomandă scăderea dozelor pentru a preveni efectul neurotoxic.

17.6.8. Tratamentul manifestărilor neurologice din BCR

Corecția anemiei cu eritropoietină se asociază cu ameliorarea funcției cognitive şi ameliorarea electroencefalogramei. Tratamentul cu analogi de vitamina D sau cinacalcet s-a dovedit benefic dacă considerăm parathormonul ca posibilă neurotoxină. Polineuropatia periferică progresivă indică de asemenea necesitatea inițierii dializei la pacienții cu BCR stadiul 5. Simptomele se ameliorează după inițierea unei tehnici de supleere renală. Durerea neuropată poate fi tratată cu antidepresive triciclice (ex. amitriptilinum 10-25 mg până la 75-150 mg la culcare) sau antiepileptice (ex. carbamazepină, 200-400 mg până la doza maximă de 1200 mg; fenitoină, 100-200 mg, maxim 600 mg). Gabapentinum este utilizat uneori în tratamentul neuropatiei, dar cu efecte toxice în contextul clearance-ului scăzut din BCR.

CAPITOLUL 18

TERAPIILE DE SUBSTITUŢIE A FUNCŢIEI RENALE

HEMODIALIZA

18.1. INTRODUCERE

O funcție renală adecvată este esențială pentru susținerea vieții. Principalul obiectiv al dializei este de a restabili homeostazia intra şi extracelulară.

18.2. MOMENTUL INIŢIERII

Conform ghidurilor dializa ar trebui inițiată în momentul în care valoarea *clearance*-ul creatininei scade sub 10 ml/min.

Există anumiți **parametri clinici ce indică necesitatea inițierii hemodializei:**

- Pericardita sau pleurezia (indicație de urgență);
- Encefalopatie sau neuropatie uremică progresivă, cu semne clinice precum confuzie, asterixis, mioclonus, pareze sau, în cazurile severe, convulsii (indicație de urgență);
- Hemoragie clinic semnificativă secundară uremiei (indicație de urgență);

- Hiperhidratare refractară la diuretice;
- Hipertensiune arterială neresponsivă la medicaţia antihipertensivă;
- Tulburări metabolice persistente refractare la terapia conservatoare: hiperpotasemia, acidoza metabolică, hipercalcemia, hipocalcemia şi hiperfosfatemia;
- Greaţa şi vărsăturile ce împiedică alimentaţia;
- Malnutriţia.

Indicaţii relative includ scăderea atenţiei şi puterii cognitive, depresie, prurit şi sindromul picioarelor neliniştite.

18.3. PRINCIPII FIZIOLOGICE – MECANISMELE TRANSPORTULUI SOLVIŢILOR

Epurarea prin rinichiul artificial este dependentă de forţele fizice de difuzie şi convecţie ce se exercită la suprafaţa unei membrane semipermeabile. Moleculele de apă şi cele cu greutate moleculară mică pot trece prin porii membranei, în timp ce solviţii mai mari (ex. proteinele) nu o pot face. Solviţii care pot trece prin porii membranei sunt transportaţi prin două mecanisme diferite: difuzia şi ultrafiltrarea (convecţia).

18.3.1. Difuzie

Descrie mişcarea solviţilor dintr-un compartiment în altul, bazându-se pe gradientul de concentraţie dintre cele două compartimente şi fiind rezultatul mişcării Browniene. (vezi figura 1).

Reprezintă principalul mecanism de epurare a toxinelor în timpul dializei.

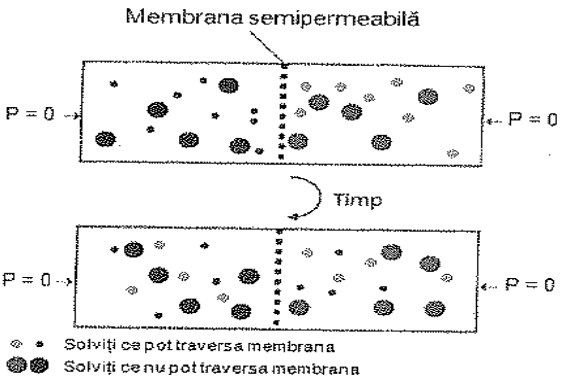


Figura 1. Prezentarea schematică a difuziei.

18.3.2. Ultrafiltrare

Ultrafiltrarea are loc atunci când apa, sub acțiunea unei forțe hidrostatice sau osmotice, este împinsă prin membrană. Acei solviți care pot trece prin porii membranei, sunt transportați odată cu apa, pasiv (vezi figura 2).

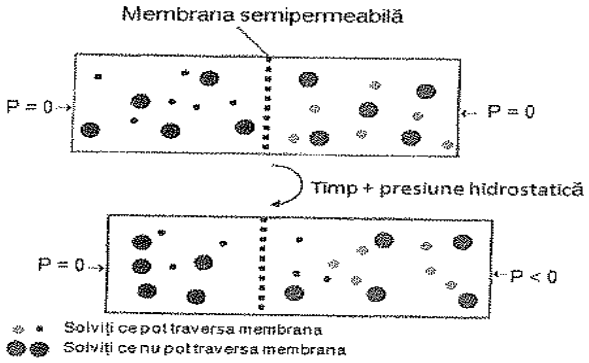


Figura 2. Prezentarea schematică a ultrafiltrării.

18.4. APARATUL DE DIALIZĂ

Aparatul de hemodializă cuprinde două circuite: circuitul sanguin extracorporeal şi circuitul dializatului (vezi figura 3).

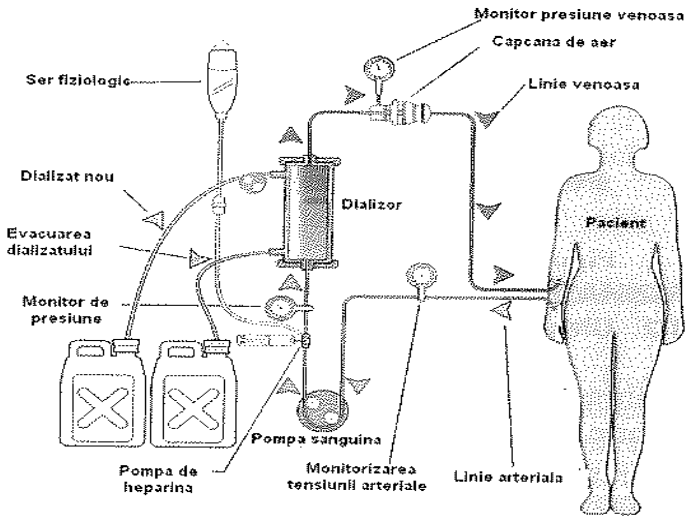


Figura 3. Prezentarea schematică a aparatului de hemodializă.

18.4.1. Circuitul sanguin extracorporeal

Circuitul sanguin începe la nivelul accesului vascular, sângele fiind pompat de aici pe "linia arterială" până la nivelul filtrului de dializă, ulterior sângele fiind restituit pacientului prin intermediul circuitului venos.

18.4.1.1. Calea de abord vascular – este reprezentată fie de fistula sau proteza vasculară arterio-venoasă, fie de cateterul venos central (vezi mai jos).

18.4.1.2. Tubulatura – este alcatuită din linia arterială prin care sângele circulă de la pacient la dializor şi linia

venoasă prin care sângele circulă de la dializor la pacient.

18.4.1.3. Pompa de sânge – asigură fluxul sanguin la nivelul întregului circuit, cu un debit modificabil dependent de calitatea abordului vascular. În general pentru fistula A-V se preferă un debit sanguin de peste 300 ml/min, iar în cazul cateterului venos central debitele acceptate sunt între 200 și 250 ml/min.

18.4.1.4. Dializorul – este alcătuit din două compartimente prin care circulă sângele pe de o parte și dializatul de cealaltă parte, separate de o membrană semi-permeabilă. (vezi figura 4).

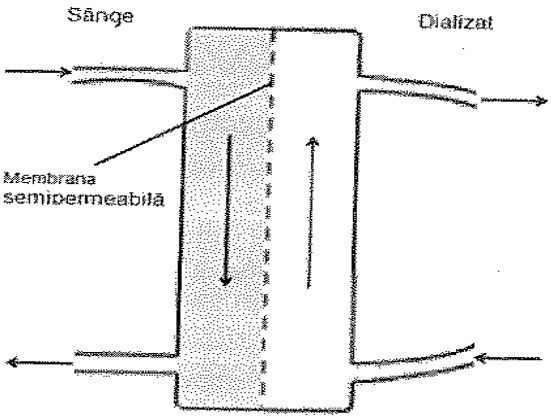


Figura 4. Prezentarea schematică a dializorului.

Filtrul de dializă trebuie să îndeplinească urmatoarele *condiții* pentru asigurarea unei dialize eficiente:

- biocompatibilitate;
- capacitate crescută de epurare a substanțelor toxice;
- pierdere minimă de sânge sau de alte componente vitale la nivelul membranei de schimb;
- dimensiuni reduse.

18.4.2. Circuitul dializatului

Dializatul este constituit din apă intens purificată în care s-au adăugat, în concentrații bine definite, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, clor, bicarbonat şi glucoză. Toxinele ce se acumulează în sângele uremic traverseaza (prin difuzie si convectie) membrana semipermeabilă si sunt eliminate in soluția de dializă.

18.5. ABORDUL VASCULAR

Accesul vascular este esențial pentru efectuarea unor şedințe de hemodializă adecvate la pacientul uremic. Cele 3 tipuri majore de acces vascular sunt: fistula arterio-venoasă nativă (FAV), proteza vasculară arterio-venoasă (PVAV) şi cateterul venos central (CVC).

Accesul vascular *ideal* (pentru reducerea morbidității şi mortalității) ar trebui să îndeplinească următoarele criterii:

- să fie facil de creat – inserat;
- să fie utilizabil imediat;
- să ofere un flux sangvin mare, care să permită o dializă adecvată;
- să posede o patență („supraviețuire") îndelungată;
- să se asocieze cu o rată redusă a complicațiilor (mai ales trombotice si infectioase)

Niciunul dintre cele 3 tipuri majore de acces vascular nu îndeplinesc toate cele 5 criterii. În prezent, FAV este considerată modalitatea optimă de abord vascular la pacientul hemodializat cronic.

Pacientul va fi trimis spre a fi consultat de către chirurgul vascular când:

- *clearance*-ul de creatinină < 25 ml/min sau,
- când se anticipează necesitatea unui acces vascular în mai puțin de 1 an.

Acesta va examina membrele superioare ale

pacientului şi va indica cel mai bun loc pentru efectuarea unei FAV native, pacientul fiind instruit pentru a se evita puncționarea venelor respective. De multe ori, adresarea târzie a pacientului cu boală cronică de rinichi către nefrolog determină întârzierea efectuării FAV şi inițierea dializei se realizeaza pe cateter venos central, cu consecințe negative directe asupra supraviețuirii pe termen scurt, mediu şi lung. ***Esențială este instruirea pacientului asupra interzicerii puncționării în scop terapeutic sau diagnostic a membrului superior non-dominant. Această interdicție trebuie comunicată în scris medicului de familie, precum şi în toate biletele de ieşire în urma internărilor pacientului într-un serviciu nefrologic.***

18.5.1. Fistula arterio-venoasă

Este constituită dintr-o anastomoză subcutanată creată chirurgical între o arteră şi o venă adiacentă acesteia. Această anastomoză permite trecerea directă a fluxului arterial în venă. Ca urmare, vena se dilată şi se îngroaşă („arterializare"), putînd fi abordată pentru realizarea circuitului extracorporeal în timpul şedințelor de hemodializă cronică. Timpul până la maturizarea FAV este de 6-12 săptămâni.

18.5.2. Proteza vasculară arterio-venoasă

PVAV constă într-un grefon de politetrafluoretilen plasat chirugical ca o punte între o arteră şi o venă. PVAV este o opțiune inferioară FAV (datorită ratei ridicate de stenoză-tromboză şi infecție), dar net preferabilă față de cateterul venos central.

Timpul până la prima canulare este de regulă de 2-3 săptămâni, după remiterea edemului şi eritemului, cu vindecarea plăgii chirurgicale, traiectul grefonului vascular fiind palpabil cu uşurință; timpul de

puncționare poate fi scurtat în caz de strictă necesitate sau de utilizarea unei proteze de poliuretan.

18.5.3. Cateterul venos central

Cateterele venoase centrale (temporare şi permanente-tunelizate) sunt adesea utilizate ca „punte" până la dezvoltarea unei FAV mature, dacă aceasta nu este efectuată în momentul inițierii hemodializei cronice. Pot fi inserate rapid, utilizate imediat, oferă un debit sangvin satisfăcător (200ml/min), iar manevra poate fi efectuată doar de medici calificați (nefrologi, medici de terapie intensivă sau chirurgi cardio-vasculari). Se pot introduce în vena jugulară internă, subclaviculară sau femurală.

18.6. PRESCRIEREA DIALIZEI ŞI EFICIENŢA ACESTEIA

O problemă centrală în managementul pacienților intrați în program cronic de hemodializă este evaluarea eficienței acesteia.

18.6.1. Indici ai epurării ureei – modelarea kinetică a ureei

18.6.1.1. Rata de reducere a ureei (RRU) – urea reduction ratio (URR)

Reprezintă determinarea primară în evaluarea eficacității dializei şi se bazează pe conceptul unei reduceri constante a ureei – folosită ca marker – etalon pentru toate toxinele uremice cu greutate moleculară mică - pe parcursul şedinței de dializă. Presupunând că ureea predialitică este de 100 mg/dl, iar cea postdialitică de 25 mg/dl, reducerea relativă

a ureei este de (100-25)/100 = 0,75. Prin convenție RRU, este exprimat ca un procent, deci valoarea RRU în cazul de față este de 75%.

18.6.1.2. Definirea Kt/V

Kt/V definește volumul de plasmă epurat (Kt) împărțit la volumul de distribuție al ureei (V). „K" reprezintă *clearance*-ul corectat al ureei (obținut de la producător, periodic măsurat și verificat de personal), „t" reprezintă durata ședinței de dializă, iar „V" volumul total de apă din corp.

Ghidurile K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 2006 cuprind următoarele recomandări (pentru pacienții cu funcție renală reziduală < 2 ml/min/ 1,73 m^2):

- Doza minimă adecvată trebuie să fie un *Kt/V* de **1,2** (sau un *RRU* de **65%**);
- Doza țintă trebuie să fie un *Kt/V* de **1,4** (sau un *RRU* de **70%**).

18.7. COMPLICAȚII INTRADIALITICE

Principalele complicații intradialitice sunt:

- Hipotensiunea intradialitică;
- Crampele musculare;
- Hipertensiunea reactivă, tranzitorie;
- Aritmiile cardiace;
- Greața, vărsăturile;
- Cefaleea de tip migrenoid;
- Durerile lombare/toracice;
- Reacțiile alergice/de tip anafilactoid;
- Embolismul aeric;
- Sindromul de dezechilibru de dializă;
- Prurigo-ul;
- Hipoxemia intradialitică.

18.8. METODE ALTERNATIVE

Rata mortalității pacienților aflați în program cronic de hemodializă rămâne inacceptabil de mare (aproximativ 10-20% pe an). În acest context se înscriu eforturile permanente de a găsi metode mai eficiente de epurare renală.

18.8.1. Hemofiltrare şi hemodiafiltrare

În timp ce prin difuzie solviții se extrag funcție de dimensiuni, prin ultrafiltrare toți solviții mai mici decât dimensiunile porilor (deci de mărimi diferite), se filtrează cu aceeaşi rată. Acest principiu a dus la dezvoltarea unei tehnici denumite *hemofiltrare*, prin care o cantitate mare de ultrafiltrat (mai mult decât ar fi necesar pentru restabilirea euvolemiei) este cuplată ulterior cu infuzia unei cantități de lichid pentru a înlocui volumul şi electroliții pierduți. Deşi hemodializa prezintă o capacitate de epurare a solviților mici uşor mai bună decât hemofiltrarea (ex. ureea), hemofiltrarea epurează mai bine solviții mari, slab difuzabili.

Hemofiltrarea este folosită uneori în combinație cu hemodializa, procedeu denumit *hemodiafiltrare.* Această tehnică este folositoare deoarece epurează adecvat atât solviții cu greutate moleculară mică, cât şi pe cei cu greutate moleculară mare.

18.8.2. Hemodializa cotidiană

Regimurile mai frecvente includ hemodializa scurtă zilnică *(short daily hemodialysis* – SDHD) şi hemodializa lungă nocturnă (*long hours nocturnal hemodialysis* – NHD). Ambele metode pot fi efectuate atât la domiciliu, cat şi la centru.

18.9. SUPRAVIEŢUIRE

Mortalitatea pacientului cu boală cronică de rinichi (BCR) în stadiul 5 este impresionantă, comparabilă doar cu formele agresive de cancer. Principalele cauze de deces ale pacienţilor hemodializaţi (HD) cronic sunt legate de patologia cardiovasculară (CV), de infecţii, de malnutriţie sau HD inadecvată.

Conform datelor registrului american USRDS, supravieţuirea medie este de 8 ani pentru pacienţii hemodializaţi cu vârsta cuprinsă între 40 si 45 de ani, scăzând dramatic la doar 4,5 ani pentru cei cu vârsta între 60 si 65 de ani. La pacientul vârstnic, aceste valori sunt comparabile cu cele ale pacienţilor cu cancer pulmonar, fiind mult mai mici decât cele ale populaţiei generale. Ameliorarea acestor valori poate fi realizată prin prescrierea unei doze de dializă optime, tratarea comorbidităţilor, asigurarea unei nutriţii şi a unui status hidric adecvat, tratarea anemiei si a anomaliilor metabolismului mineral şi osos asociat cu boala renală.

Tabelul 1. Indicaţiile şi contraindicaţiile hemodializei.

Indicaţii
Absolute
Pericardită uremică
Encefalopatie uremică (asterixis, convulsii, comă)
Hiperhidratare neresponsivă la diuretice
Hiperkaliemie severă
HTA neresponsivă la tratamentul antihipertensiv convenţional
Diateză hemoragică severă secundară uremiei
Greaţă care împiedică alimentaţia
Acidoză refractară
Relative (în câteva zile sau săptămâni)
Uremie simptomatică, inclusiv encefalopatie uremică
Toxice dializabile (intoxicaţii medicamentoase)

Neuropatia periferică uremică
Ascită cu boală hepatică
Stomatită, gastrită, duodenită, pancreatită
Prurit intens
Anemie cu răspuns slab la eritropoietină
Diateză hemoragică medie
Hiperparatiroidism secundar necontrolabil prin tratament
Tulburări de memorie şi cognitive
Infecţii
Depresii

Indicaţii de planificare a unei eventuale terapii de substituţie renală (câteva săptămâni sau luni)

Scădere ponderală
Pierderea masei musculare
Oprirea creşterii la copii
Anorexie persistentă
Reducerea concentraţiei de albumină serică
Aport proteic sub 0.8 g/kgc/zi
Filtrat glomerular sub 15 ml/min

Contraindicaţii

Hipotensiune arterială care nu răspunde la substanţe vasopresorii
Leziuni organice cerebrale
Boală psihică, lipsă de cooperare
Boală terminală (neoplazii, boli consumptive)

NOTĂ: Situaţiile clinice sunt variate. *Decizia iniţierii hemodializei aparţine clinicianului nefrolog.*

DIALIZA PERITONEALĂ

18.10. AVANTAJELE, DEZAVANTAJELE, INDICAŢIILE ŞI CONTRAINDICAŢIILE DIALIZEI PERITONEALE

Spre deosebire de hemodializă, în care se foloseşte o membrană de dializă artificială, extracorporeală, dializa peritoneală (DP) utilizează o *membrană biologică*, situată *intracorporeal* – membrana peritoneală. Este o formă de dializă *la domiciliu*, mai *simplă* şi mai *ieftină*

decât HD. În prezent, pe plan mondial, aproximativ 11% dintre pacienții cu BCR terminală dializați cronic sunt tratați prin DP. În țara noastră, acest procent este aproape de 20-30%.

Majoritatea studiilor au arătat că *DP și HD sunt echivalente din punct de vedere al supraviețuirii* și al ratei spitalizărilor pacienților, cel puțin în primii 2-3 ani de terapie dialitică. Cele două metode au, însă, avantaje și dezavantaje relative.

18.10.1. Avantajele DP în comparație cu HD ar fi următoarele:

- *Controlul mai bun al volemiei și al TA* (cel puțin în primii ani de DP), datorită ultrafiltrării (UF) uniforme, continue;
- *Prezervarea mai bună a funcției renale reziduale* (FRR), probabil datorită stabilității TA și a volemiei (DP fiind o metodă de dializă *continuă*, în timp ce HD convențională este o metodă *intermitentă*);
- Pacienții cu DP necesită tratament cu *eritropoietină în doze semnificativ mai mici* decât pacienții HD, probabil datorită prezervării mai bune a FRR (deci a producției endogene de eritropoietină) și absenței pierderilor de sânge ce survin în cursul HD;
- *Reducerea riscului de infecții virale hematogene* (hepatită virală, HIV), datorită lipsei accesului vascular și a circulației extracorporeale;
- Posibil, o *mai bună calitate a vieții*, în comparație cu HD, oferind pacienților mai multă libertate în organizarea vieții profesionale și a timpului liber.
- DP nu necesită acces vascular, aparatură sofisticată, filtre sau anticoagulare, iar personalul medical de îngrijire este mai redus. În consecință, *costurile* DP per pacient-an sunt, în medie, cu 25% mai mici decât ale HD.

18.10.2. Dezavantajele principale ale DP, în comparație cu HD, sunt următoarele:

- *Riscul complicațiilor infecțioase* specifice: peritonite, infecții ale orificiului de ieşire sau ale tunelului subcutanat al cateterului de DP;
- *Degradarea structurală şi funcțională, în timp, a membranei peritoneale*, cu reducerea capacității de ultrafiltrare;
- *Complicații metabolice*: malnutriția proteică, hiperglicemia şi dislipidemia.

18.10.3. Indicațiile dializei peritoneale

DP poate fi prescrisă aproape la orice pacient cu BCR terminală, indiferent de vârstă. *Preferința pacienților* pentru DP sau *refuzul HD* sunt decisive în alegerea DP ca modalitate inițială de dializă, cu excepția contraindicațiilor medicale absolute. DP poate fi indicată în mod particular celor care locuiesc la distanță mare de centrul de HD sau care au probleme de transport către acest centru.

DP este singura alternativă pentru pacienții la care *accesul vascular pentru HD este dificil* sau imposibil, precum cei cu tromboze venoase extinse, cu ischemie severă a extremităților sau cu fistule arterio-venoase multiple în antecedente.

Dificultatea menținerii accesului vascular *la sugari şi la copiii mici* constituie, de asemenea, motivul pentru care DP este modalitatea de dializă preferată la această categorie de vârstă.

18.10.4. Contraindicațiile dializei peritoneale

18.10.4.1. Contraindicațiile absolute ale DP

DP este absolut contraindicată în următoarele situații:

- *Imposibilitatea realizării accesului peritoneal*;
- *Refuzul dializei de către pacient*;

- *Disfuncția membranei peritoneale*, ce împiedică realizarea unei DP adecvate;
- *Tulburări neuro-psihice severe* ale pacientului, care îi afectează capacitatea efectuării corecte a schimburilor (demență);
- *Defecte majore neoperabile* ale peretelui abdominal (hernii, eventrații), care împiedică o dializă eficientă sau cresc riscul de infecții.

18.10.4.2. Contraindicațiile relative și temporare ale DP

- *Herniile parietale, hiatale și hemoroizii* se pot agrava în cursul DP, de aceea este recomandabil să fie rezolvate chirurgical înainte de inițierea acesteia.
- *Obezitatea morbidă* face mai dificilă operația de implantare a cateterului de DP și vindecarea post-operatorie. Atingerea parametrilor DP adecvate poate fi, de asemenea, dificilă (sunt necesare volume mari de dializat). În plus, DP poate determina sau agrava probleme respiratorii, metabolice, articulare și digestive la acești pacienți.
- Pacienții cu *malnutriție severă* pot avea probleme de vindecare a plăgii abdominale după inserția cateterului, probleme de complianță la regimul de DP și risc crescut de agravare a stării de nutriție, din cauza pierderilor de proteine în dializat.
- La pacienții cu *acuitate vizuală redusă* sau cu *afecțiuni locomotorii* autoadministrarea DP este dificilă.
- Unii pacienți, precum cei cu *boli respiratorii cronice, rinichi polichistici giganți* sau *discopatie lombară*, pot tolera cu dificultate volumul de dializat prescris.
- Pacienții cu *boli intestinale cronice* inflamatorii sau ischemice au un risc crescut de peritonită, agravarea ischemiei sau perforații intestinale în cursul DP.
- *Infecțiile peretelui abdominal și ale pielii* riscă să determine contaminarea orificiului de ieșire al

cateterului peritoneal, infecții ale tunelului subcutanat și peritonite. Un risc crescut de infecții există și la pacienții cu *stomii digestive sau urinare*.

18.10.5. Schimbarea modalității de dializă de la DP la HD trebuie luată în considerare ca opțiune terapeutică în următoarele situații:

- Insuficiența UF;
- Peritonitele recidivante și recurente;
- Complicații mecanice intratabile ale accesului peritoneal;
- Pierderea funcției renale reziduale;
- Controlul insuficient al simptomelor uremice și/sau malnutriție uremică;
- Peritonita sclerozantă;
- Opțiunea pacientului (legată de modificarea stilului de viață).

18.11. ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA PERITONEULUI CA MEMBRANĂ DE DIALIZĂ

Membrana peritoneală este formată din două foițe, parietală și viscerală, între care se găsește *cavitatea peritoneală*. **Mecanismele fizice fundamentale ale DP sunt aceleasi: *difuziunea, convecția și ultrafiltrarea (UF).***

Ultrafiltrarea (UF) reprezintă transportul *apei* prin membrana peritoneală, depinde, în principal, de doi factori:

- *Gradientul de presiune osmotică*, creat de prezența unui *agent osmotic* în soluția de DP. (vezi mai jos „Soluțiile de DP").
- *Permeabilitatea membranei peritoneale pentru agentul osmotic*.

18.12. REGIMURILE DE DIALIZĂ PERITONEALĂ

18.12.1. Dializa peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) este o formă de dializă portabilă, care nu necesită alte echipamente decât pungile cu lichid de dializă şi o linie de conectare a acestora la cateterul de DP. Schimburile sunt efectuate *manual* de către pacient sau de altă persoană din anturajul acestuia. *Simplitatea sa, preţul de cost redus şi independenţa de aparatura automată* au făcut ca DPCA să devină *forma cea mai populară de DP.*

18.13. ACCESUL PERITONEAL

Accesul peritoneal în DP se face prin intermediul *cateterelor peritoneale.* Acestea sunt făcute din *cauciuc siliconat* şi au *două segmente*: *intraperitoneal* şi *extraperitoneal.*

Extremitatea internă a *segmentului intraperitoneal* se plasează în fundul de sac al lui Douglas, are numeroase orificii ce permit trecerea lichidului. Implantarea cateterelor se face de către un chirurg experimentat, prin laparotomie sau laparoscopie.

18.14. SOLUŢIILE DE DIALIZĂ PERITONEALĂ

Soluția de DP, prin compoziția sa, determină schimburile transperitoneale în cadrul DP, schimburi prin care se realizează *epurarea* din organism a toxinelor uremice, *corectarea anomaliilor* hidro-electrolitice şi acido-bazice şi, prin aceasta, ameliorarea unor tulburări metabolice, endocrine şi hemodinamice caracteristice uremiei. Soluțiile de DP conțin *electroliți, substanțe tampon* şi *agenți osmotici.*

Compoziția ***electrolitică*** a soluției de DP este: Na^+ 130 – 141 mmol/l; K^+ 0-2 mmol/l; Mg^{2+} 0,25 – 0,75 mmol/l; Ca^{2+} 1,25 – 1,75 mmol/l și Cl^-. ***Substanțele tampon*** au rolul de a corecta acidoza metabolică. ***Agenții osmotici*** sunt cei care creează gradientul osmotic necesar UF. Aceştia sunt de două tipuri: *cristaloizi* (glucoza, aminoacizii) şi *coloizi* (poliglucoza).

18.15. DIALIZA PERITONEALĂ ADECVATĂ

Drept *obiective ale DP adecvate* pentru pacienții cu DPCA, ghidurile internaționale recomandă: **Kt/Vuree ≥ 1,7** şi **Clcreat ≥ 60 l/săpt./1,73 m²** pentru pacienții cu permeabilitate crescuta a membranei peritoneale (*high-* şi *high-average transporter)*, respectiv ≥ **50 l/săpt./1,73 m²** pentru pacienții cu permeabilitate crescuta a membranei peritoneale *(low-* şi *low-average transporter)*.

18.16. COMPLICAŢIILE PRINCIPALE ALE DIALIZEI PERITONEALE

18.16.1. Hiperhidratarea şi insuficienţa ultrafiltrării

Hiperhidratarea rezultă dintr-un dezechilibru între ingestia şi excreția apei şi a sodiului. O ingestie crescută de apă poate fi secundară consumului exagerat de sare (dietă incorectă) sau hiperglicemiei necontrolate (la diabetici). Scăderea excreției se poate datora pierderii FRR, prezenței unor comorbidități precum sindrom nefrotic sau insuficiență cardiacă, ori reducerii UF peritoneale. Reducerea UF poate avea, la rândul său, mai multe cauze.

Tratamentul hiperhidratării datorate IUF cuprinde mai multe metode:

- Restricția aportului de sodiu și apă;
- Controlul glicemiei la diabetici;
- Administrarea de diuretice de ansă;
- Ajustarea regimului de DP;

18.16.2. Peritonitele

Peritonitele reprezintă complicații majore ale DP, care rămân și în prezent prima cauză de eșec al DP, în ciuda progreselor din ultimii ani în prevenirea lor. Agentii etiologici ai peritonitelor sunt, de regulă (80-90%), bacterii, mai frecvent Gram-pozitive decât Gram-negative. Un număr relativ mic de cazuri sunt cauzate de *fungi* (3-7%) și de *micobacterii* (1-2%). În peritonita asociată DP, spre deosebire de peritonitele chirurgicale, infecția este cu un germen unic, iar inoculul bacterian este de obicei în cantitate mică.

18.16.2.1. Diagnosticul de peritonită asociată DP trebuie suspectat la **orice pacient care se prezintă cu LDP efluent tulbure și/sau cu febră și/sau cu dureri abdominale**. În această situație se impune examenul microbiologic al LDP.

Diagnosticul de peritonită este confirmat prin evidențierea la ex. microscopic a > **50-100 leucocite/mm^3 (cu > 50% neutrofile)**.

18.16.2.2. Principiile antibioterapiei

- Tratamentul empiric inițial trebuie să acopere atât germenii G+, cât și G-.
- Administrarea antibioticelor se face de preferință intraperitoneal, odată cu soluția de DP. (Administrarea I.P. a antibioticelor realizează concentrații I.P. mai mari decât administrarea I.V.; în plus, permite prezervarea capitalului

venos al pacientului).

- Atâta timp cât dializatul efluent este tulbure, se recomandă administrarea I.P. de heparină (500-1.000 UI/litru LDP), pentru a se preveni obstruarea cateterului cu cheaguri de fibrină.
- La pacienții cu funcție renală reziduală (diureză > 100 ml/zi), dozele sunt cu 25% mai mari decât la cei anurici (diureză < 100 ml/zi).
- De asemenea, pacienții cu *clearance*-uri peritoneale mari pot necesita doze ceva mai mari de antibiotice.
- Ca **terapie empirică inițială**, până la identificarea germenilor și antibiogramă, se vor administra:

  1. VANCOMICINĂ I.P. 2 g ***și***

  2.a. GENTAMICINĂ I.P. la pacienții cu diureză ≤ 100 ml/zi, 0,6 mg/kg/zi, la un singur schimb, ***sau***

  2.b. CEFTAZIDIMĂ I.P. la pacienții cu diureză > 100 ml/zi, 20 mg/kg/zi, la un singur schimb. La pacienții alergici la cefalosporine, se va opta pentru gentamicină.
- Dacă la examenul microscopic al dializatului efluent se evidențiază *levuri*, se începe terapia antifungică, cu FLUCONAZOL.
- După identificarea agentului etiologic și obținerea rezultatului antibiogramei (care durează 48-72 ore în majoritatea cazurilor), se adaptează terapia pe baza acesteia.
- O peritonită refractară la tratament necesită ablația precoce a cateterului de DP, pentru prevenirea morbidității și mortalității pacienților, precum și pentru prezervarea funcției membranei peritoneale și prelungirea supraviețuirii metodei.

18.16.3. Complicații mecanice

18.16.3.1. Durerea sau disconfortul abdominal

18.16.3.2. Scurgerile de lichid de dializă din cavitatea peritoneală pot apărea precoce, sub 30 zile (5-10%), sau tardiv, la peste 30 zile după implantare (2-4%). Pot fi exteriorizate la nivelul orificiului de ieşire al cateterului, subcutanate, vaginale sau pleurale (hidrotorax). Dacă prin tratament conservator nu dă rezultate, cateterul va trebui îndepărtat.

18.16.3.3. Herniile şi eventraţiile sunt provocate sau agravate de presiunea intraabdominală crescută, în special la pacienţii cu defecte congenitale sau dobândite ale peretelui abdominal. Cel mai frecvent se întâlnesc herniile ombilicale, inghinale, la nivelul liniei de incizie sau al orificiului de ieşire a cateterului. Orice hernie semnificativă trebuie corectată *chirurgical*, În caz de recidive după reluarea DPCA se va decide trecerea permanentă pe DPIN sau pe HD.

18.16.3.4. Reducerea fluxului dializatului

18.16.4. Complicaţii metabolice

18.16.4.1. Tulburările metabolismului glucidic. Glucoza din dializat se absoarbe în cantitate de 100-200 g/24 ore. Consecinţele pe termen lung sunt: hiperinsulinismul, agravarea dislipidemiei, obezitatea şi malnutriţia proteică. Prevenirea hiperglicemiei se poate face prin limitarea folosirii soluţiilor hiperosmolare şi prin utilizarea altor agenţi osmotici.

18.16.4.2. Creşterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienţii cu DP în primul an de la iniţierea dializei, în special la femei, la diabetici, la pacienţii *high-transporter*-i şi la obezi.

18.16.4.3. Tulburările metabolismului lipidic se întâlnesc frecvent la pacienţii cu DP, fiind

caracterizate prin: creşterea colesterolului total, a LDL-colesterolului, a trigliceridelor şi a lipoproteinei (a)şi scăderea HDL-colesterolului.

18.16.4.4. Malnutriţia proteică se întâlneşte la circa 30-70% dintre pacienţii cu DP.

ALTE TEHNICI DE EPURARE EXTRARENALĂ

PLASMAFEREZA

18.17. DEFINIŢIE

Plasmafereza (PL) reprezintă tehnica extracorporeală de separare a sângelui în plasmă şi elemente figurate, urmată de ultrafiltrarea printr-o membrană specială a plasmei în vederea epurării unor molecule cu greutate mare, care nu sunt eliminate prin tehnicile de dializă obişnuite. Plasma, odată separată, poate fi îndepărtată şi înlocuită cu o soluţie (plasmă proaspătă congelată sau albumină umană) sau poate fi purificată prin utilizarea unui al doilea filtru şi reintrodusă în organism după ce este pusă din nou în contact cu elementele figurate.

18.18. INDICAŢII

Plasmafereza se utilizează în boli în care se produc mari cantităţi de proteine cu proprietăţi imunogenice importante (auto-anticorpi)-vezi tabelul 2. De asemenea, PL se utilizează în boli în care se produc cantităţi mari

de proteine cu diferite proprietăţi patogenice (paraproteine, crioglobuline, complexe imune circulante, lipoproteine în cantităţi mari). În mod obişnuit, PL se asociază cu medicaţia specifică (imunosupresoare, citotoxică), permiţând depăşirea unui punct critic dincolo de care acţionează această medicaţie. În mod secundar, PL îndepărtează şi toxinele circulante libere sau fixate de proteinele plasmatice (în intoxicaţii endo- şi exogene, uremie).

Metoda necesită un număr variabil de şedinţe (în general 5-7, dar se poate ajunge şi până la 14) în funcţie de factorul care trebuie înlăturat şi de răspunsul clinico-biologic. Ulterior, în cadrul imunoglobulinelor patogene (auto–anticorpi, paraproteine), sinteza poate fi redusă prin asocierea terapiei imunosupresoare.

18.19. COMPLICAŢII

În general, complicaţiile asociate plasmaferezei sunt clasificate în trei categorii:

- complicaţiile *accesului vascular*: hematom, pneumotorax, hemoragie retroperitoneală;
- complicaţiile *procedurii în sine*: hipotensiune arterială, hemoragii, reacţii alergice (la etilen oxid), tulburări de ritm;
- complicaţii legate de *anticoagulare*: hipocalcemie severă şi alcaloză metabolică (induse de utilizarea citratului).

În funcţie de tipul de complicaţie, tratamentul este diferit: steroizi, antihistaminice, administrarea de calciu, scăderea ratei de infuzie a anticoagulantului (citrat).

Tabelul 2. Indicațiile plasmaferezei.

Grupul afecțiunii/Nume	Modalitatea de afereză	ASFA * 2007	ASFA 2000
	RENAL		
Glomerulonefrita rapid progresivă ANCA-asociată (granulomatoza Wegener)	Plasmafereză	**II**	II
Boala anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture)	Plasmafereză	**I**	I
Glomeruloscleroză focală și segmentară			
Primară	Plasmafereză	**III**	NC
Secundară	Plasmafereză	**III**	III
Sindromul hemolitic și uremic; microangiopatie trombotică; microangiopatie asociată transplantului			
SHU idiopatic	Plasmafereză	**III**	III
Altele	Plasmafereză	**III**	NC
Microangiopatie asociată transplantului	Plasmafereză	**III**	NC
Diareea la pacientul pediatric	Plasmafereză	**IV**	NC
Glomerulonefrita rapid progresivă	Plasmafereză	**III**	II

Transplantul renal: rejet mediat prin anticorpi; desensibilizare HLA			
Rejet mediat prin anticorpi	Plasmafereză	II	NC
Desensibilizare HLA	Plasmafereză	II	III
AUTOIMUNITATE			
Sindromul catastrofal al anticorpilor antifosfolipidici	Plasmafereză	III	NC
Crioglobulinemia	Plasmafereză	I	II
Pemfigus vulgar	Plasmafereză	III	NC
	Fotofereză extracorporeală	III	NC
Lupus eritematos sistemic			
Altă manifestare decât nefrita	Plasmafereză	III	III
Nefrita	Plasmafereză	IV	NC
HEMATOLOGIE			
Transplantarea celulelor progenitoare hematopoetice incompatibile în sistemul ABO	Plasmafereză	II	II
Anemie aplastică; aplazie pură a globulelor roșii	Plasmafereză	III	III
Anemie hemolitică autoimună: anemie hemolitică autoimună la cald; boala aglutininelor la rece	Plasmafereză	III	NC

Babezioză			
Severă	Eritrocitafereză	**II**	III
Inhibitori ai factorilor coagulării	Imunoadsorbție	**III**	NC
	Plasmafereză	**III**	II
Limfom cutanat cu celule T; mycosis fungoides			
Eritrodermic	Fotofereză extracorporeală	**I**	I
Non-eritrodermic	Fotofereză extracorporeală	**IV**	NC
Eritrocitoză; policitemia vera			
Simptomatică	Eritrocitafereză	**II**	II
Graft-versus-host disease			
Tegumentară	Fotofereză extracorporeală	**II**	NC
Non-tegumentară	Fotofereză extracorporeală	**III**	NC
Hiperleucocitoză			
Leucostază	Leucocitafereză	**I**	I
Profilaxie	Leucocitafereză	**III**	NC
Hipervâscozitatea din gamapatiile monoclonale	Plasmafereză	**I**	II
Purpura trombocitopenică idiopatică			
Refractară	Imunoadsorbție	**II**	II

Refractară sau non-refractară	Plasmafereză	IV	NC
Malaria			
Severă	Eritrocitafereză	II	III
Mielomul și insuficiența renală acută	Plasmafereză	III	II
Purpura posttransfuzională	Plasmafereză	III	I
Alloimunizarea în sarcină	Plasmafereză	II	III
Anemia falciformă			
Amenințătoare de viață și organ	Eritrocitafereză	I	I
Profilaxia accidentului vascular cerebral	Eritrocitafereză	II	NC
Prevenția încărcării cu fier	Eritrocitafereză	II	NC
Trombocitoza			
Simptomatică	Trombocitafereză	II	I
Profilaxie sau secundară	Trombocitafereză	III	NC
Purpura trombotică trombocitopenică	Plasmafereză	I	I
METABOLISM			
Insuficiență hepatică acută	Plasmafereză	III	III
Hipercolesterolemie			
Homozigoți	Extragere selectivă	I	I

Heterozigoți	Extragere selectivă	II	I
	Plasmafereză	II	II
Pancreatită hipertrigliceridemică	Plasmafereză	III	NC
Intoxicația și supradozajul			
Intoxicația cu ciuperci	Plasmafereză	II	III
Alți compuși	Plasmafereză	III	III
Boala depozitării de acid fitanic (boala Refsum)	Plasmafereză	II	I
Sepsisul	Plasmafereză	III	NC
Tireotoxicoza	Plasmafereză	III	NC
DIVERSE			
Cardiomiopatia dilatativă	Imunoadsorbție	P	NC
Boala inflamatorie intestinală	Citafereză adoptivă	P	NC
Degenerescența maculară, legată de vârstă	Filtrare membranară diferențială	P	NC
NEUROLOGIE			
Encefalomielită diseminată acută	Plasmafereză	III	NC
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută (sindromul Guillain-Barré)	Plasmafereză	I	I
Poliradiculoneuropatie demielinizantă	Plasmafereză	I	I

inflamatorie cronică			
Sindromul miastenic Eaton-Lambert-	Plasmafereză	II	II
Scleroză multiplă			
Boală demielinizantă inflamatorie acută a SNC	Plasmafereză	II	Ii
Sindromul Devic	Plasmafereză	III	NC
Cronică progresivă	Plasmafereză	III	III
Miastenia gravis	Plasmafereză	I	I
Sindroamele neurologice paraneoplazice	Plasmafereză	III	III
	Imunoadsorbție	III	NC
Polineuropatiile paraproteinemice			
IgG/IgA	Plasmafereză	I	I
IgM	Plasmafereză	II	II
Mielom multiplu	Plasmafereză	III	III
IgG/IgA/IgM	Imunoadsorbție	III	III
Tulburările neuropsihiatrice autoimune pediatrice asociate infecțiilor streptococice; coreea Sydenham			
Severe	Plasmafereză	I	II
Encefalita Rasmussen	Plasmafereză	II	III
Sindromul persoanei înțepenite	Plasmafereză	III	III

REUMATOLOGIE			
Poliartrita reumatoidă refractară	Imunoadsorbție	**II**	II
Sclerodermia (scleroza sistemică progresivă)	Plasmafereză	**III**	III
	Fotofereză extracorporeală	**IV**	NC
TRANSPLANT			
Transplantul de organe solide incompatibile în sistemul ABO			
Renal	Plasmafereză	**II**	NC
Cardiac (pediatric)	Plasmafereză	**II**	NC
Hepatic	Plasmafereză	**III**	NC
Rejetul transplantului cardiac			
Profilaxie	Fotofereză extracorporeală	**I**	III
Tratament	Fotofereză extracorporeală	**II**	III
	Plasmafereză	**III**	III
Transplantul pulmonar	Fotofereză extracorporeală	**III**	NC

* clasă I – PL este tehnica de elecție; clasă II- PL are rol suportic; clasă III- nu sunt date suficiente pentru a recomanda utilizarea PL; clasă IV – datele actuale nu recomandă utlilizarea PL; AFSA- Societatea Americană de Afereză

DIALIZA HEPATICĂ

18.20. PRINCIPII GENERALE

Dializa hepatică (numită și „dializa albuminică") reprezintă o *tehnică modernă de epurare extracorporeală a substanțelor cu toxicitate sistemică și hepatică legate de albumină.* Îndepărtarea selectivă a toxinelor din circulație ar conduce la redistribuția și scăderea nivelurilor plasmatice și tisulare ale acestora. Toxinele legate de albumină precum bilirubina și acizii biliari au un potențial hepatotoxic ridicat, fiind responsabile de inițierea apoptozei și a necrozei la nivel hepatocelular. Astfel, a apărut ideea utilizării unui sistem de *dializă albuminică* pentru îndepărtarea substanțelor hidrofobe la pacienții cu insuficiență hepatică severă, la care eficiența dializei „clasice" se dovedise a fi mai mult decât modestă.

Ca principiu al dializei hepatice, sângele pacientului intră în contact cu o soluție de albumină umană 20%, prin intermediul unei membrane semipermeabile, realizată din capilare asemănătoare celor folosite în hemodializă. Rezultă un ultrafiltrat primar, care conține toxine hidrosolubile și albumină încărcată cu toxine hidrofobe. Acesta este trecut într-un *circuit secundar* închis (alcătuit dintr-un filtru de hemodializă, un cartuș de cărbune activat și o coloană de rășini schimbătoare de ioni), care are rolul de a reține substanțele hidrosolubile și de a *regenera albumina* „pură", nelegată de toxine. Albumina este recirculată, preluând noi molecule de toxine care vor fi la rândul lor epurate de către sistemul secundar. Se substituie în acest fel atât funcția renală, cât și cea hepatică.

18.21. INDICAŢII

Principala indicaţie a dializei hepatice este *insuficienţa hepatică acută (IHA)*, survenită pe un ficat anterior indemn sau ca urmare a decompensării unei hepatopatii cronice severe. IHA, indiferent de etiologie (etilică, virală, intoxicaţii acute cu ciuperci sau cu medicamente) este grevată de o mortalitate foarte ridicată; tratamentul clasic de susţinere, cât şi metodele „tradiţionale" de epurare extrarenală (hemodializa, hemodiafiltrarea, plasmafereza), nu aduc beneficii majore în majoritatea cazurilor. Utilizarea dializei hepatice în IHA are ca scop susţinerea organismului în faţa agresiunii toxice endogene pentru a câştiga timpul necesar regenerării hepatice sau efectuării transplantului hepatic. În decompensările severe ale hepatopatiilor cronice, dializa hepatică şi-a dovedit eficienţa în crearea unei „punţi" până la transplantul hepatic. De asemenea, dializa hepatică este utilă în unele cazuri de sindrom hepato-renal.

TRANSPLANTUL RENAL

IMUNOLOGIA TRANSPLANTULUI

Sistemul Imun (SI) reprezintă un ansamblu de molecule, celule, ţesuturi şi organe a cărui funcţie principală este aceea de a face distincţia între structurile proprii organismului (structuri self), pe care le „tolerează" şi structurile străine organismului (structuri non-self, sau antigene) pe care le atacă şi îndepărtează prin generarea unui Răspuns Imun (RI). Sistemul Imun poate fi împărţit într-un SI nespecific (înnăscut) şi unul specific (adaptativ). Acesta din urmă este format

din limfocitele B şi T, singurele celule din organism care exprimă receptori pentru antigen.

18.22. IMUNITATEA UMORALĂ ŞI CELULARĂ

Chiar dacă sunt interdependente şi arareori sunt declanşate în organism RI care să nu includă ambele componente, cele două tipuri de imunitate sunt distincte, având meniri diferite.

18.22.1. Imunitatea umorală

Imunitatea umorală este mediată de limfocitele B care s-au diferențiat în plasmocite şi au secretat anticorpi. Efectorii acestui tip de imunitate sunt reprezentați deci de moleculele de Ac serici care, răspândindu-se în organism, ajung în „umori", incluzând aici lichidele interstițiale. Legarea Ac-ilor la antigene va conduce la formarea de complexe Ag-Ac sau complexe imune (CI), iar aceasta va avea drept urmare activarea sistemului complement (SC) şi a celulelor care exprimă receptori Fc (FcR).

18.22.2. Imunitatea celulară

Imunitatea mediată celular se referă, în principal, la răspunsul limfocitelor T. Odată activate, limfocitele Th se vor diferenția în alte două subpopulații principale, denumite Th1 şi Th2. Fiecare dintre acestea va secreta factori solubili (citokine) distincți, care exercită acțiuni diverse asupra unor numeroase celule, atât limfoide cât şi non-limfoide. Majoritatea citokinele secretate de limfocitele Th1 şi Th2 au efecte antagonice, astfel că cele două tipuri de limfocite se suprimă reciproc.

18.23. MHC – COMPLEXUL MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE

Complexul Major de Histocompatibilitate reprezintă un complex de gene, situate la om pe cromosomul 6. Produşii acestor gene sunt molecule cu un rol decisiv în activarea limfocitelor T, dar şi în procesele de respingere sau acceptare a unei grefe. Se descriu două seturi majore de gene şi molecule MHC, denumite ca atare MHC I şi MHC II.

18.24. EVALUAREA PRETRANSPLANT

Evaluarea pre-transplant include o evaluare completă medicală şi o analiză a problemelor ce ar putea surveni post transplant. Accentul se pune pe identificarea patologiei coexistente cardiovasculare, genito-urinare şi digestive. Se evaluează de asemeni rezerva funcţională pulmonară şi sursele potenţiale de infecţie. Evaluarea de laborator include teste de rutină hematologice, funcţia hepatică şi statusul viral complet.

18.25. PRIMITORUL

18.25.1. Lista de aşteptare – criterii de includere

Candidaţii cu consimţământul informat trebuie ordonaţi pe listele de aşteptare în funcţie de criteriile de urgenţă medicală şi de legislaţia locală şi/sau naţională. Lista de aşteptare poate fi locală, regională, naţională sau internaţională. Lista de aşteptare trebuie să fie organ-specifică şi, unde este relevant, ţesut sau celulă specifică. În funcţie de situaţia locală, anumite grupuri de pacienţi pot avea prioritate: copiii, primitorii multi-organ sau pacienţii în stare critică.

În perioada de așteptare pacienții trebuie reevaluați periodic. Modificarea stării pacientului poate duce la decalarea poziției de pe lista de așteptare.

Tabelul 3. Protocol evaluare primitor pretransplant.

Evaluarea pacienților pretransplant
1. anamneză și examen fizic complet
2. evaluare socială și psihiatrică
3. evaluarea etiologiei BCR și a funcției renale reziduale
4. evaluare dentară
5. examene de laborator:
a. hemoleucograma
b. biochimie completă
c. analize urinare și urocultură
d. virusurile HBV, HCV, CMV
e. tipare HLA
6. Radiografie toracică, EKG
7. Investigații speciale
a. Ecografie abdominală
b. Endoscopie tract digestiv
c. Ecocardiografie
d. Proba de efort
e. Cistoureterografie
8. Consulturi opționale
a. Evaluare ginecologică / mamografie
b. Coronaro / angiografie
c. Cistoscopie / alte studii urodinamice

18.25.2. Evaluarea primitorului

Transplantul de organe, celule și anumite țesuturi necesită colaborare multidisciplinară. Procesul de evaluare este dependent în cea mai mare măsură de tipul primitorului, de tipul transplantului ce urmează a fi efectuat, de gradul urgenței și de disponibilitatea donatorilor optimi. Evaluarea pacienților pentru

transplant trebuie să urmeze standarde prestabilite pentru fiecare tip de organ, țesut sau celulă și trebuie să fie eficientă din punct de vedere al timpului și costurilor. Evaluarea pre-transplant trebuie să includă examen clinic complet și investigații suplimentare când sunt necesare. Testele recomandate după obținerea consimțământului informat al primitorului sunt redate in tabelul 3.

În general, în prezent, lista contraindicațiilor pentru transplantul renal s-a redus considerabil (vezi tabelul 4).

Tabelul 4. Contraindicațiile transplantului renal.

Absolute	**Relative**	**Patologie primitor ce determină un risc înalt de deces / pierdere grefă**
Infecție activă	Boala renală cu risc înalt de recurență	Insuficiența cardiacă
Cancer	Anomalii urologice	Diabet
Patologie vasculară extinsă	Afecțiuni sistemice (ex: LES) active	Vârstnici
Anomalii coagulare persistente	Afecțiune psihiatrică majoră	
Risc perioperativ major	Alcoolism cronic, drogați	
Refuzul primitorului	Non-complianță dovedită	

18.26. DONATORUL

Donatorii vii de organe, țesuturi și celule vor fi supuși atât testării pentru stabilirea compatibilității, cât și procedurii de prelevare a acestora. Deoarece donatorii sunt voluntari și sănătoși, trebuie luate toate măsurile pentru a minimaliza riscurile acestora. Donatorul trebuie să fie informat corect despre potențialele riscuri. Complicațiile pot include probleme medicale, chirurgicale, sociale, financiare sau psihologice, sau în cel mai rău caz pot afecta grav donatorul, putând merge până la deces. În cele mai multe cazuri nu există nici un risc adițional pentru donator.

18.26.1. Selecția și evaluarea donatorului

Pentru a maximiza beneficiile și a minimiza riscurile transplantului, compatibilitatea donatorilor de organe, țesuturi și celule trebuie să se bazeze pe calitate și siguranță. Organele recoltate trebuie prelevate și păstrate un interval optim de timp pentru a-și menține proprietățile biologice.

18.26.2. Donatorii vii

Donatorul viu este persoana care donează voluntar organe, țesuturi sau celule ce urmează a fi transplantate. Prelevarea de organe de la un donator viu trebuie efectuată doar în folosul unui primitor cu care acesta are relații apropiate, așa cum sunt definite prin lege sau cu aprobarea unui organism independent. Donatorii vii reprezintă sursa majoră de organe în unele țări printre care și România. Toți donatorii vii trebuie să fie înregistrați și urmăriți pe tot parcursul vieții (Conferința pentru Siguranța și Calitatea Donării și Transplantării de Organe în Uniunea Europeană, Veneția, 17-18 Septembrie 2003).

Receptorii care primesc un rinichi de la un donator viu au avantaje importante în supraviețuirea grefei comparativ cu rinichii de la cadavru; de asemenea, acest tip de donare permite efectuarea transplantului preemptiv (transplantul înaintea dializei), modalitate de transplantare cu cele mai bune rezultate pe termen lung.

18.26.2.1. Evaluarea donatorului viu

Evaluarea stării de sănătate şi cea psihosocială a tuturor tipurilor de donatori trebuie să fie efectuată de personal calificat, dar neimplicat în îngrijirea potențialului primitor.

Rezultatele testelor de evaluare a donatorilor trebuie să fie complet documentate de către centrul de selecție al donatorilor şi raportate în scris centrului de transplant, pentru a fi interpretate de medicul care efectuează transplantul. Evaluarea trebuie să includă:

- Istoric medical, comportamental şi de călătorii, cu informații adiționale obținute de la medicul de familie;
- Examinarea medicală şi teste care să stabilească starea de sănătate, compatibilitatea pentru donare şi evaluarea riscului bolilor transmisibile;
- Talia donatorului şi grupa sanguină, tipul de țesut şi alte compatibilități relevante între donator şi primitor;

a) Evaluarea inițială

- anamneză şi examen fizic;
- *screening* de laborator incluzând obligatoriu: hemoleucograma, numărul de trombocite, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activată, uree, creatinină, acid uric, sodiu, potasiu, bicarbonați, glicemie, proteine totale, enzime hepatice, lipidogramă;

- radiografie pulmonară, opțional teste de funcție pulmonară;
- EKG, opțional ecografie cardiacă (obligatorie la donatorii > 50 ani, la cei cu HTA ușoară sau la marii fumători);
- determinarea compatibilității în sistem ABO. Antigenele de tip Rh nu sunt exprimate pe suprafața rinichiului și nu sunt implicate în reacțiile de rejet; deci *matching*-ul în acest sistem nu este relevant pentru transplantul renal.

b) Evaluarea renală

- examen sumar de urină, sediment, urocultură, urina/24 de ore (Cl creatinină, proteinurie), microalbuminurie, ecografie abdominală;
- arteriografie renală sau angio-CT, angio-RM;
- urografie intravenoasă;

c) Teste adiționale

- evaluare microbiologică: IDR-PPD, serologia luesului, teste virusologice: VHB, VHC, CMV, HIV, virus Epstein-Barr, virus herpes simplex, zoster, toxoplasma;
- examen ginecologic, al sânului, ex. Babeș-Papanicolau;
- examinarea prostatei > 45 de ani, PSA la bărbații > 50 ani;
- test de toleranță la glucoză (la cei cu istoric familial de DZ);
- *crossmatch;*
- determinarea gradului de *matching* HLA.

18.26.3. Donatorii cadaverici

Sunt considerați potențiali donatori persoanele decedate, care și-au dat acordul sau consimțământul

informat pentru donarea de organe în timpul vieții, sau consimțământul informat al familiilor acestora conform legislației țării respective. Donatorii cadaverici se împart în două categorii: *heart-beating* şi *non-heart-beating*. Organele sunt prelevate în special de la donatori *heart-beating* în timp ce țesuturile de la ambele categorii de donatori. În unele țări este permisă şi prelevarea de organe de la donatori *non-heart-beating*.

18.26.3.1. Criterii generale de excludere a donatorilor

Criterii generale de excludere sunt următoarele:

- HIV, boala sau seropozitivitate;
- Neoplazii active maligne cu orice localizare, cu excepția anumitor tumori cerebrale primare fără metastaze, carcinomului bazocelular şi cancerului de col uterin *in situ* şi standardizarea screening-ului donatorilor de organ pentru prevenția transmiterii bolilor neoplazice, Consiliul Europei, 1997);
- Infecții severe sistemice netratate sau de cauză neprecizată;
- Riscul infecțiilor: *prionice* - donatorul care a primit tratament cu derivați hormonali din glanda pituitară umană (hormoni de creştere etc.), istoric familial de boală Creutzfeldt-Jakob sau orice altă encefalopatie spongiformă transmisibilă, sau donatori care au primit transplant de dura mater, cornee sau scleră; *hepatite virale*: în funcție de regulile naționale, organele prelevate de la donatori cu Ag HBs pozitiv pot fi utilizate pentru primitorii cu Ag HBs pozitiv şi organele de la donatorii HCV pozitivi pot fi utilizate la primitorii HCV pozitivi. Cu toate acestea, un donator care este HBs negativ dar are anticorpi anti HBc pozitivi este acceptat ca donator dacă prezintă anticorpi anti HBs.

18.27. TERAPIA IMUNOSUPRESOARE

Transplantul renal nu ar fi fost posibil încă de la începuturile sale fără sprijinul esențial oferit de medicația imunosupresoare. În imunosupresia posttransplant sunt recunoscute 3 faze:

- tratamentul de inducție antirejet
- tratamentul de întreținere antirejet
- tratamentul episoadelor dovedite de rejet

18.27.1. Inducția

În perioada imediat posttransplant se administrează o cură de agenți antilimfocitari pentru inducția toleranței imune. Utilizarea acestora a permis reducerea incidenței rejetului acut precoce, şi s-au dovedit utili la pacienții hipersensibilizați. Medicația imunosupresoare utilizată în inducție este prezentată în tabelul 5.

Tabelul 5. Tratamentul de inducție antirejet.

Medicament	Doză	Observații
Anticorpi antilimfocitari monoclonali		
OKT 3	5-10 mg/zi, timp de 7-10 zile	Anticorp monoclonal anti-CD-3 Opsonizarea limfocitelor Necesită monitorizarea limfocitelor CD-3, a nivelului de OKT3 Eficiență maximă la primitorii cu risc crescut de rejet

Anticorpi antilimfocitari policlonali		
• ATGAM • Thymoglobulin	10-20 mg/kg/zi, IV 1.5mg/kg/zi, IV Administrare 7-14 zile	Efecte adverse: leucopenie, trombopenie, febră, artralgii, boala serului. Necesită monitorizarea limfocitelor CD-2
Anticorpi antireceptor de IL2 (CD 25)		
Basiliximab (SIMULECT)	20 mg/zi în zilele 1 şi 4 post-transplant	Eficicenţă antirejet similară cu a celorlalţi anticorpi Profil de siguranţă bun Lipsa de reacţii adverse majore
Daclizumab (ZENAPAX)	1 mg/kg/ doză, 5 doze la interval de 14 zile	

18.27.2. Terapia de menţinere

Clasificarea şi modul de acţiune al drogurilor imunosupresoare utilizate curent în tratamentul cronic al transplantului renal sunt redate în tabelul 6.

Tabelul 6. Clasificarea drogurilor imunosupresoare funcţie de mecanismele de acţiune.

Mecanism de acţiune	Medicament
Inhibarea producţiei de IL2	Ciclosporina A Tacrolimus
Inhibarea acţiunii IL2	Sirolimus Blocanţi de receptori ai IL2 (Daclizumab Basiliximab)

Inhibitori ai sintezei de purine	Azatioprina Metotrexat Micofenolat mofetil Mizoribine (bredinin)
Inhibitori ai sintezei de pirimidine	Brequinar sodium Leflunomide
Inhibitori ai sintezei de purine și pirimidine	Ciclofosfamidă
Opsonizarea limfocitelor	Anticorpi monoclonali anti-CD-3 (OKT3) Anticorpi policlonali
Mecanism neelucidat	Corticosteroizi 15-Deoxyspergualin

18.27.2.1. Glucocorticosteroizii

Efectele lor pot fi împărțite în două categorii:

- *efecte specifice* pe macrofage și limfocite T: blochează eliberarea de citokine din aceste celule, precum și expresia receptorilor pentru aceste citokine. În plus inhibă expresia IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNFα și a IFNγ. În acest fel, toate etapele de activare a limfocitului T sunt inhibate;
- *efecte non-specifice imunosupresoare:* limfopenie prin redistribuția lor din compartimentul vascular în țesutul limfoid, inhibă migrarea monocitelor la locul inflamației.

Efectele adverse: implică multiple organe și sisteme și sunt bine cunoscute. Ca urmare a gravității acestora se încearcă reducerea la minim a dozelor sau chiar scoaterea Prednisonului din regimurile imunosopresoare.

18.27.2.2. Inhibitorii de calcineurină (ICN)

Este denumirea generică sub care se grupează ciclosporina A (CsA) și tacrolimusul (TAC), molecule distincte dar cu mecanisme de acțiune similare. Similaritatea se extinde și la efectele clinice și la efectele secundare.

Mecanism de acțiune: efectul lor imunosupresor se

manifestă la nivel intracelular, unde se leagă de proteine citoplasmatice specifice şi ulterior de calcineurină. Prin inhibarea calcineurinei este inhibată exprimarea unor gene responsabile de sinteza de citokine activatoare ale limfocitului T. În plus, ICN determină exprimarea TGFβ, citokină responsabilă de inhibarea expresiei IL2 şi apariţia fibrozei interstiţiale renale.

Formulări:

Ciclosporina A: se găseşte sub două formulări:

- Emulsie uleioasă (Sandimun®) a cărei absorbţie este dependentă de secreţia biliară şi este afectată în gastropareza diabetică, diaree, derivaţii biliare, colestază, malabsorbţie.
- Microemulsie (Neoral®) care are o absorbţie gastrointestinală şi o biodisponibilitate mai mari. Biodisponibilitatea CsA creşte în timp ca urmare a ameliorării absorbţiei în tractul digestiv uremic anterior.

Tacrolimus (Prograf®): este disponibil în formă intravenoasă sau tablete. Absorbţia intestinală este independentă de săruri biliare şi mai constantă comparativ cu a CsA. Tacrolimusul accelerează tranzitul intestinal, proprietate care poate fi utilă la primitorii cu tulburări de motilitate gastrică.

Efecte adverse:

Nefrotoxicitatea este cel mai important efect advers. Există mai multe forme de manifestare a nefrotoxicităţii la CsA. Alte efecte adverse sunt gastrointestinale, neurologice, dismetabolice.

18.27.2.3. Inhibitori ai sintezei de purine

Micofenolatul de mofetil: Este un produs de fermentaţie a unor specii de *Penicillium*, iar compusul activ este acidul micofenolic. Mecanismul de acţiune este reprezentat de inhibarea sintezei de novo a purinelor, exercitând un efect selectiv asupra limfocitelor. Medicamentul nu este metabolizat pe calea citocromului P450 şi nu interferă cu CsA.

Este disponibil sub formă de capsule de 250 și 500 mg, doza standard fiind de 2 g/zi.

Efectele adverse cele mai frecvente: intoleranță digestivă, diaree, pancitopenie, infecții oportuniste.

Rapamicina: este un macrolid cu structură similară tacrolimusului dar cu mecanism de acțiune complet diferit. Rapamicina se leagă de proteina de legare a Tacrolimusului, dar ținta acestui complex este proteina TOR (target of rapamycin) care are ca efect inhibarea ciclului celular la trecerea din faza G1 în faza S. Doza de rapamicină este de 2-5 mg/zi, nivele serice acceptabile fiind 5-15 ng/dl.

Efectele adverse cele mai frecvente: dislipidemie severă; accentuarea proteinuriei; microangiopatie trombotică; pancitopenie.

Belatacept - este un antagonist al liganzilor CD80 și CD 86, care sunt implicați în activarea CD28. Acționează la nivelul semnalului 2 (figura 5) de

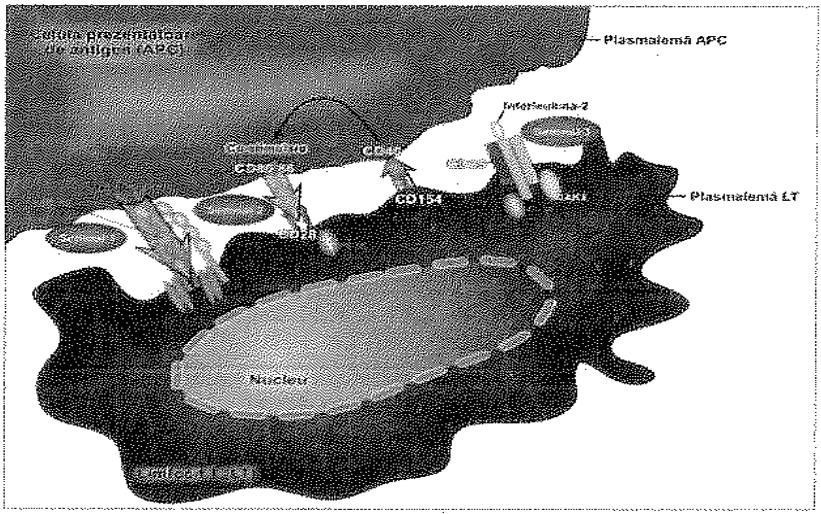


Figura 5. Activarea limfocitelor T helper

activare a limfocitelor T prin intermediul CD28. Studiul Benefit a aratat o supravieţuire mai bună a grefei renale la 2 ani, belatacept versus ciclosporină.

Bortezomib (Velcade®) este un inhibitor al sintezei proteosomilor, utilizat până în prezent în tratamentul mielomului multiplu şi al altor proliferări clonale ale celulelor B. Recent s-a demostrat eficacitatea acestui drog în terapia rejetului acut mediat prin celulele T, la pacienţii cu transplant renal. Totuşi, având în vedere loturile reduse de pacienţi utilizate în studiile actuale, sunt necesare studii suplimentare pentru elucidarea eficacităţii acestui medicament la pacienţii transplantaţi renal.

Activarea limfocitelor Th naive necesită 3 semnale independente. Semnalul activator fiziologic este generat prin legarea TCR la complexul MHC II/antigen de pe suprafaţa celulei prezentatoare de antigen. Semnalul co-activator este recepţionat prin intermediul moleculei CD28, care se leagă la moleculele B7-1 sau B7-2, prezente exclusiv pe suprafaţa APC-urilor profesionale. Al treilea semnal este generat autocrin, prin secreţia de IL-2 şi exprimarea sincronă a IL-2 receptor. Urmare a acestor 3 semnale, limfocitul începe să prolifereze, după care va urma un proces de diferenţiere.

18.28. COMPLICAŢIILE TRANSPLANTULUI

Posttransplant renal pot apărea multiple complicaţii, atât imediate postoperator în legătură directă sau nu cu intervenţia chirurgicală, cât şi tardive.

18.28.1. Complicaţiile chirurgicale

Principalele complicaţii chirurgicale care pot apărea posttransplant sunt *complicaţiile vasculare*. Acestea

sunt reprezentate de tromboza arterială şi venoasă şi stenoza arterială la nivelul grefonului. Stenoza arterei renale poate apărea atât precoce, cât şi tardiv posttransplant, ca o consecinţă a unei particularităţi anatomice sau a unui deficit de tehnică. Stenozarea arterei renale este suspectată la pacienţii transplantaţi cu hipertensiune greu controlabilă sau la cei cu accentuarea retenţiei azotate după administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Arteriografia este metoda de elecţie pentru confirmarea diagnosticului, dar şi pentru tratament, angioplastia transluminală având o rată de succes de 60-85%, dar cu rată de restenozare de 30%.

Complicaţiile urologice ale transplantului renal apar cu o frecvenţă extrem de redusă, iar rata de pierdere a grefei secundară acestora este mult mai mică, datorită dezvoltării tehnicilor minim invazive. În continuare sunt prezentate principalele complicaţii urologice:

- Fistulele urinare apărute la nivelul anastomozei uretero-vezicale sunt consecinţa unui viciu de tehnică chirurgicală sau pot fi datorate necrozei ureterale distale, întâlnită frecvent la copii.
- Limfocelul apare secundar secţionării vaselor limfatice din hilul grefonului. Incidenţa acestuia este de aproximativ 15 %, doar la un număr extrem de redus de pacienţi se impune intervenţie de drenaj.
- Obstrucţia ureterală poate fi secundară unei tehnici deficitare sau unor factori asociaţi precum cheaguri de sânge, ischemie cronică, edem local, limfocel.

18.28.2. Complicaţiile infecţioase

Cele mai frecvente tipuri de infecţii la pacienţii transplantaţi sunt legate de prezenţa cateterelor (infecţii

de tract urinar, pneumonii), care de cele mai multe ori pot fi bacteriene sau fungice, infecții prin reactivarea unor focare oculte în contextul imunosupresiei, infecții virale diseminate sau localizate.

Criteriile care pot ajuta la recunoașterea și orientarea diagnosticului prezumtiv:

- timpul de apariție posttransplant este esențial în orientarea diagnosticului prezumtiv
- statusul net de imunosupresie: trecutul infecțios al donatorului, regimul imunosupresor utilizat cronic
- istoricul infecțios al primitorului și expuneri la germeni: TBC, hepatită, HIV;
- contactarea de germeni din comunitate sau de la personalul sanitar;
- factori care pot sa interfere cu diagnosticul prompt și corect: răspunsul inflamator redus al gazdei, absența semnelor clasice clinice și radiologice;

18.28.3. Rejetul

Respingerea unei grefe sau a unui organ transplantat pleacă de la premiza că grefa aduce cu sine o serie de antigene pe care sistemul imun al primitorului le percepe ca fiind non-self. Consecința va fi apariția unui răspuns imun, a unei reacții gazdă-contra-grefă. Din punct de vedere clinic, sunt descrise trei tipuri de rejet în cazul unui alotransplant.

18.28.3.1. Rejetul hiperacut

Cea mai rapidă formă de rejet a unei alogrefe este datorată existenței, la momentul transplantului, de anticorpi în organismul primitorului, specifici față de antigenele donatorului, în primul rând față de antigenele MHC, sau antigenele de grup sanguin. Prezența acestor anticorpi este posibilă în situațiile când avem de-a face cu femei multipare, pacienți care

au primit transfuzii, sau care au mai fost transplantați în antecedente. Astfel de pacienți sunt denumiti „hiperimunizați" sau „hipersensibilizați". Rejetul hiperacut poate fi prevenit prin efectuarea testului de cross-match, pozitivitatea acestuia reprezentând o contraindicație absolută în cazul transplantului renal.

18.28.3.2. Rejetul acut

Aproximativ 75% dintre episoadele de rejet acut se produc în primele 3 luni post-transplant, majoritatea având răspuns favorabil la corticoterapie. Episoadele de rejet apărute la peste 3 luni de la intervenție sunt în general asociate cu un prognostic defavorabil pe termen lung. Semnele clinice clasice de rejet precum febra, sensibilitate a grefei sunt din ce în ce mai rar întâlnite datorită regimurilor imunosupresoare moderne. De aceea diagnosticul clinic de rejet acut necesită confirmare histologică. Modificările histologice caracteristice sunt redate în tabelul 7.

Tabelul 7. Criteriile Banff de clasificare a modificărilor caracteristice rejetului.

Tipuri de rejet acut
1. Normal Prezența de infitrat mononuclear focal, fără semne de tubulită este normal la un grefon care funcționează normal și când este o descoperire singulară nu are semnificație clinică de rejet acut
2. Rejet acut mediat de anticorpi Este forma de rejet care se datorează măcar parțial anticorpilor antidonator: a. imediat (hiperacut) b. intârziat (acut accelerat)
3. Modificări de graniță: sugestive pentru rejet acut Încadrarea în această categorie se face când nu sunt prezente semne de arterită intimală, dar sunt prezente focare de tubulită ușoară (1-4 celule mononucleare/secțiune tubulară).

4. Rejetul acut

- ***Gradul IA*** – infiltrat interstiţial important (> 25% din parechim) asociat cu focare de tubulită moderată (> 4 mononucleare pe secţiune tubulară sau grup de 10 celule tubulare)
- ***Gradul IB*** – infiltrat interstiţial important (> 25% din parechim) asociat cu focare de tubulită severă (> 10 mononucleare pe secţiune tubulară sau grup de 10 celule tubulare)
- ***Gradul IIA*** – cazuri cu arterită uşoară spre moderată
- ***Gradul IIB*** – cazuri cu arterită severă care cuprinde > 25 % din aria lumenului
- ***Gradul III*** - cazuri cu arterită transmurală şi / sau modificări fibrinoide şi necroză a celulelor musculare netede ale mediei vaselor

5. Nefropatia cronică de allografă

Grad I – fibroză interstiţială uşoară şi atrofie tubulară
Grad II – fibroză interstiţială moderată şi atrofie tubulară
Grad III – fibroză interstiţială severă şi atrofie tubulară

6. Alte modificări care nu sunt atribuite rejetului:

Apariţia de limfoproliferări maligne posttrasplant
Necroză tubulară acută
Nefrită interstiţială acută
Modificări histologice asociate tratamentului imunosupresor: CsA sau Tac.

Identificarea tipului de rejet acut, celular vs. umoral, este foarte importantă, deoarece rejetul umoral, spre deosebire de cel celular, nu răspunde la tratamentul cu corticoizi sau anticorpi monoclonali anti-limfocite T, în schimb poate răspunde la plasmafereză şi imunsupresoare de tipul TAC şi MMF.

Astfel, în 1997 au fost adăugate criterii suplimentare la clasificarea Banff (vezi tabelul 8).

Tabelul 8. Clasele de rejet mediat de anticorpi.

Rejet mediat de anticorpi
Grad I – leziuni asemănătoare necrozei tubulare acute (ATN-like)-C4d+, inflamație minimă
Grad II – marginație a neutrofileleor/monocitelor în capilare/ tromboze capilare, C4d+
Grad III – arterită transmurală şi/leziuni fibrinoide arteriale, necroza celulelor musculare netede din media arterială cu infiltrat limfocitar intravascular, C4d+

Imunofluorescența Cd4+ este esențială pentru diagnosticul diferențial cu rejetul acut celular, tratamentul celor două forme de rejet fiind diferit. Obiectivul tratamentului este de a elimina anticorpii anti HLA şi de a inhiba formarea acestora. Astfel se utilizează doze mari de tacrolimus şi micofenolat de mofetil, imunoadsorbție, plasmafereză cu admnistrarea de imunoglobuline intravenos şi anticorpi antilimfocitari, bortezomib, rituximab.

18.28.3.3. Rejetul cronic

Este cea mai frecventă cauză de disfuncție tardivă a grefonului. Termenul de nefropatie cronică de allografă (NCG) este preferat celui de rejet cronic pentru că etiologia acesteia include atât factori imunologici cât şi non-imunologici (vezi tabelul 9). Distincția dintre cele două grupe de factori este mai mult teoretică, în majoritatea cazurilor intervenind mecanisme mixte.

Clinic nefropatia cronică de allografă se poate prezenta în 2 moduri:

a. Ca o descoperire histologică la un pacient la care se practică biopsie de grefon pentru o creştere acută a creatininei serice sau decelarea proteinuriei.

b. Ca o descoperire histologică la un pacient la care se practică biopsie de grefon pentru o creştere progresivă a creatininei serice sau decelarea proteinuriei.

Tabelul 9. Factori de risc pentru nefropatia cronică de allografă.

Nefropatia de allografă- factori de risc
Factori de risc imunologici
• episoade de rejet acut • lipsa compatibilității în sistemul HLA • imunizarea anterior transplantului • imunosupresie necorespunzătoare (suboptimală) • non-complianța la medicație
Factori de risc nonimunologici
• leziuni ischemice şi întârziere în reluarea funcției renale • vârsta înaintată a donatorului • neconcordanță între „doza de nefroni" şi nevoile primitorului • nefrotoxicitatea inhibitorilor de calcineurină • hiperlipidemia • hipertensiunea arterială • fumatul • hiperhomocisteinemia • prezența produşilor stresului oxidativ (radicali liberi de oxigen) • infecțiile • proteinuria

Sindromul clinic de NCG este caracterizat prin declin lent, progresiv al funcției renale asociat, de obicei, cu hipertensiune şi proteinurie. Evoluția este frecvent neliniară cu deteriorări bruşte şi ireversibile ale funcției grefei survenite pe fondul unui declin lent progresiv al acesteia.

Din punct de vedere histologic, leziunile de fibroză/ scleroză afectează toate cele patru compartimente renale: tubi, interstițiu, glomeruli şi vase.

Dacă tratamentul imunosupresor poate reversa un rejet acut, în cazul rejetului cronic, ca urmare a caracterului ireversibil al leziunilor histologice

produse, tratamentul este ineficient.

În ciuda frecvenței crescute a NCG, nu există un tratament standardizat al acesteia. Dificultatea stabilirii unei terapii este consecința multitudinii de factori care acționează simultan generând degenerarea fibroasă și scleroza.

ANEXE

Anexa I. VALORI BIOLOGICE NORMALE

DENUMIREA INVESTIGAȚIEI	Valori normale	Valori normale SI
Uree plasmatică	10 – 50 mg%	1.6 – 8 mmoli/l
Creatinina serică	0.7 – 1.3 mg%	62 – 115 µmoli/l
Glicemia	60 – 115 mg%	3.58 – 6.05 mmoli/l
TGP	0 – 43 U/l	
TGO	0 – 37 U/l	
Sodiu seric	135 – 148 mmoli/l	
Potasiu seric	3.5 – 5.1 mmoli/l	
Clor seric	98 – 107 mmoli/l	
Calciu total seric	8.1 – 10.4 mg%	2.02 – 2.6 mmoli/l
Calciu ionic seric	4.5 – 5.6 mg%	1.16 – 1.32 mmoli/l
Fosfați anorganici serici	2.71 – 4.51 mg%	0.87 – 1.45 mmoli/l
Rezerva alcalină	24 – 28 mmoli/l	
Proteine totale plasmatice	66-87 g/l	
Albumina serică	35-55 g/l	
Colesterol seric total *	120-200 mg%	3 – 5 mmoli/l
HDL – colesterol	40 – 65 mg%	1 – 1.625 mmoli/l
LDL – colesterol *	< 130 mg%	< 3.25 mmoli/l
Trigliceride serice	40 – 160 mg%	0.44 – 1.76 mmoli/l
Acid uric seric	3 – 8 mg%	179 – 476 µmoli/l
Magneziu	1.58 – 2.56 mg%	0.65 – 1.05 mmoli/l
Gama glutamil transpeptidaza (GGT)	11 – 50 U/l	
Creatin-kinaza (CK) – totală	25 – 200 U/l	
CK-MB	0 – 24 U/l	
Bilirubina totală	0.1 – 1.1 mg%	1.71 – 18.8 µmoli/l
Bilirubina directă	0.1 – 0.3 mg%	1.7 – 5.1 µmoli/l
Bilirubina indirectă	0.2 – 0.7 mg%	3.4 – 12 µmoli/l
LDH	225 – 450 U/l	
Amilaza serică	0 – 80 U/l	
Fosfataza alcalină	53 – 128 U/l	
Fier seric	59 – 158 µg%	9 – 27 µmoli/l
Feritina (bărbați)	8 – 120 ng/ml	
Feritina (femei premenopauză)	8 – 120 ng/ml	
Feritina (femei postmenopauză)	30 – 300 ng/ml	

*Valoarea superioară a normalului depinde de prezența factorilor de risc și a patologiei cardiovasculare asociate

DENUMIREA INVESTIGAȚIEI	Valori normale
Imunoglobulina IgG	700 – 1600 mg%
Imunoglobulina IgA	70 – 400 mg%
Imunoglobulina IgM	90 – 120 mg%
Fracțiunea C_3 a complementului	90 – 210 mg%
Fracțiunea C_4 a complementului	10 – 40 mg%
Crioglobuline	Absent
Proteina C reactivă (CRP)	<10 mg%
Anti-streptolizina O (ASLO)	<200 UI/ml
Factor reumatoid (FR)	<25 UI/ml
Excreție urinară de albumină	<30 mg/24h
Prealbumina	0.2 – 0.4 g/l
Transferina	2.0 – 3.6 g/l
Anticorpi anti-ADN dublu catenar	< 40 UI/ml
Anticorpi c-ANCA	<15 UI/ml
Anticorpi p-ANCA	<12 UI/ml
Anticorpi anticardiolipinici	<4 UI/ml
TSH	0.5 – 7.0 µUI/ml
PTH intact	10 – 71 pg/ml
AgHBs	Absent
Ac antiHCV	Absent
Anticorpi anti-citomegalovirus (IgG)	<9 UI/ml
Anticorpi anti-citomegalovirus (IgM)	<9 UI/ml
Complexe imune circulante (CIC)	<16 µgEq/ml
Antigen prostatic specific (PSA)	< 4.5 ng/ml
Anticorpi anti membrană bazală glomerulară (MBG)	< 15 UI/ml

Anexa II. Ajustarea dozelor de medicamente la pacienții cu insuficiență renală

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{\frac{1}{2}}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
AINS și inhibitori COX-2								
Acetaminofen	Hepatic	20-30	2/2	q4h	q6h	q8h	Fără	Fără
Aspirină	Hepatic/renal	80-90	2-3/ neschimbat	q4h	q4-6h	A se evita	Doza după HD	Fără
Celecoxib	Hepatic	97	11/ neschimbat	?	A se evita	A se evita	?	?
Ibuprofen	<1	99	2/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Rofecoxib	Hepatic	85	17/ neschimbat	25 mg qd	A se evita	A se evita	?	?
Antimicrobiene								
Aminoglicozide (cu doze zilnice multiple)								
Amikacina	95	<5	1,4-2,3/ 17-150	60-90% q12h **sau** 100% q12-24h	30-70% q12-18h **sau** 100% q24-48h	20-30% q24-48h **sau** 100% q48-72h	½ doza totală după HD	15-20 mg/L/zi
Gentamicina	95	<5	1,8/ 20-60	60-90% q8-12h **sau** 100% q12-24h	30-70% q12h **sau** 100% q24-48h	20-30% q24-48h **sau** 100% q48-72h	½ doza totală după HD	3-4 mg/L/zi
Streptomicina	70	35	2,5/100	q24h	q24-72h	q27-96h	½ doza totală	20-40 mg/L/zi
Tobramicina	95	<5	2,5/ 27-60	60-90% q8-12h	30-70% q12h	20-30% q24-48h	⅔ Doza totală	3-4 mg/L/zi

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{\frac{1}{2}}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
Carbapenemi								
Imipenem	20-70	13-21	1,0/4,0	100%	50%	25%	Doza după HD	50%
Cefalosporine								
Cefaclor	70	25	1,0/3,0	100%	50-100%	50%	250 mg după HD	250 mg q8-12h
Cefazolin	75-95	80	2/ 40-70	q8h	q12h	q24-48h	0,5-1,0 g după HD	0,5 g q12h
Cefotaxim	60	37	1,0/15	q6h	q8-12h	q24h	1 g după HD	1g/zi
Ceftazidim	60-85	17	1,2/ 13-25	q8-12h	q24-48h	q24h	1 g după HD	0,5 g/zi
Ceftriaxona	30-65	90	7-9/ 12-24	100%	100%	100%	Doza după HD	750 mg q12h
Cefalexin	98	20	0,7/16	q8h	q12h	q12h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Macrolide								
Azitromicina	6-12	8,0-50,0	10-60/ ?	100%	100%	100%	Fără	Fără
Claritromicina	15	70	2,3-6,0/ ?	100%	75%	50-70%	Doza după HD	Fără
Eritromicina	15	60-90	1,4/ 5-6	100%	100%	50-70%	Fără	Fără
Diverse								
Clindamicina	10	60-95	2-4/3-5	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metronidazol	20	20	6-14/ 7-21	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Sulfametoxazol	70	50	10/ 20-50	q12h	q18h	q24h	1 g după HD	1 g/zi
Trimetoprim	40-70	30-70	9-13/ 20-49	q12h	q18h	q24h	Doza după HD	-

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{\frac{1}{2}}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
Vancomicina	90-100	10-50	6-8/ 200	500 mg q12h	500 mg q24-48h	500 mg q48-96h	Doza pentru RFG < 10	Doza pentru RFG < 10
Peniciline								
Amoxicilina	50-70	15-25	2,3/ 5-20	q8h	q8-12h	q24h	Doza după HD	250 mg q12h
Ampicilina	30-70	20	1,5/ 7-20	q6h	q6-12h	q12-24h	Doza după HD	250 mg q12h
Aztreonam	75	45-60	2,9/ 6-8	100%	50-75%	25%	0,5 g după HD	Doza pentru RFG < 10
Nafcilina	36	85	0,5/ 1,2	100%	100%	100%	Fără	Fără
Penicilina G	60-85	<5	0,5/ 6-20	100%	75%	20-50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Chinolone								
Ciprofloxacin	50-70	20-40	3-6/ 6-9	100%	50-75%	50%	250 mg q12h	250 mg q12h
Levofloxacin	67-87	24-38	4-8/ 76	100%	500 mg inițial apoi 250 mg q24-48h	500 mg inițial apoi 250 mg q48h	Doza pentru RFG < 10	Doza pentru RFG < 10
Tetracicline								
Doxicilina	35-45	80-90	20/ 18-25	100%	100%	100%	Fără	?
Antifungice								
Fluconazol		12	22/ ?	100%	100%	100%	200 mg după HD	Doza pentru RFG < 10
Capsofungin		97	Faza β 9-11 h apoi 40-50h/	100%	100%	100%	Fără	?

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{1/2}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
			fără schimbare					
Antiparazitare								
Clorochina	40	50-65	4/ 5-50 zile	100%	100%	50%	Fără	Fără
Antituberculoase								
Etambutol	75-90	10-30	4-7/ 15	q24h	q24-36h	q48h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Izoniazida	5-30	4-30	0,7-4,0/ 8-17	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Pirazinamida	1-3	0,5	54/?	100%	A se evita	A se evita	A se evita	A se evita
Rifampicina	15-30	60-90	1,5/ 1,8-11	100%	50-100%	50%	Fără	Doza pentru RFG < 10
Antivirale								
Aciclovir (prodrog = valaciclovir)	40-70	15-30	2,1-3,5/ 19	5 mg/kg q8h	5 mg/kg q12h	5 mg/kg q24h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Foscarnet	85	17	3/ prelungit	28 mg/kg	15 mg/kg	6 mg/kg	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Ganciclovir (prodrog = valganciclovir)	90-100	1-2%	3,6/ 30	q12h	q24-48h	q48-96h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Lamivudina	68-71	36	5-7/ 15-35	150 mg q12h	100 mg q zi	100 mg q zi	Doza după HD	?
Ribavirin	10-40	0	30-60/?	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Valaciclovir	<12%	13,5-18,0	2,5/3,3	1 g q8h	1 g q12-24h	0,5 g q24h	Doza după HD	Doza pentru

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{\frac{1}{2}}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
(prodrog al aciclovir)								RFG < 10
Medicamente cardiovasculare								
Antiaritmice								
Amiodarona	<5	96	14-120 zile/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Digoxin	76-85	20-30	36-44/ 80-120	100% q24h	25-75% q36h	10-25% q48h	Fără	Fără
Dobutamina	<10	?	2 min/ ?	100%	100%	100%	?	?
Lidocaina	10	60-66	2,2/ 3,0	100%	100%	100%	Fără	Fără
Mexiletin	10	70-75	8/ 13-16	100%	100%	50-75%	Fără	Fără
Propafenona	<1	>95	12/?	100%	100%	100%	Fără	Fără
Sotalol	60	<1	?	100%	30%	15-30%	80 mg	Fără
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)								
Benazepril	20	95	22/30	100%	75-100%	50%	25-30%	Fără
Captopril	30-40	25-30	1,9/ 21-32	100% q8-12h	75% q12-18h	50% q24h	25-30%	Fără
Enalapril	43	50-60	24/ 34-60	100% q8-12h	75-100%	50%	20-25%	Fără
Fosinopril	<1	95	11-12/12-20	100%	100%	75%	Fără	Fără
Lisinopril	80-90	0-10	12,6/ 40-50	100%	50-75%	25-50%	20%	Fără
Quinapril	30	97	1-2/ 6-15	100%	75-100%	50%	25%	Fără
Ramipril	10-21	55-70	5,8/ 15,0	100%	50-75%	25-50%	20%	Fără
Blocanți ai receptorilor de angiotensină								
Candesartan	33	99	9/?	100%	Initial 2 mg,	?	?	?

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{\frac{1}{2}}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
Irbesartan	20	90	12-20/?	100%	titrat fcț de TA (16 mg)	?	?	?
Losartan	10	30	3/4	100%	Start 75 mg, titrat fcț de TA	100%	Fără	Fără
Beta-blocanți								
Atenolol	>90	3	6,7/ 15-35	100% q24h	50% q48h	30-50% q96h	25-50%	Fără
Carvedilol	<2	95	5-8/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metoprolol	5	8	3,5/ 2,5-4,5	100%	100%	100%	50 mg	Fără
Blocanți ai canalelor de calciu								
Amlodipina	<10	>95	30-50/ 50	100%	100%	100%	Fără	Fără
Diltiazem	<10	98	2-8/ 3,5	100%	100%	100%	Fără	Fără
Nicardipina	<1	98-99	5/ 5-7	100%	100%	100%	Fără	Fără
Nifedipina	<10	97	5,5/ 5-7	100%	100%	100%	Fără	Fără
Verapamil	<10	83-93	3-7/ 2,4-4,0	100%	100%	100%	Fără	Fără
Agenți cu acțiune centrală								
Clonidina	45	20-40	6-23/ 38-42	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metildopa	25-40	<15	1,5-6,0/ 6-16	q8h	q8-12h	Q12-24h	250 mg	Fără
Medicamente antiulceroase / inhibitori de pompă de protoni								
Omeprazol	<1	95	0,5-1,0/ neschimbat	100%	100%	100%	?	?

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{\frac{1}{2}}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
Famotidina	65-80	15-22	2,5-4,0/12-19	50%	25%	10%	Fără	Fără
Ranitidina	80	15	1,5-3,0/6-9	75%	50%	25%	50%	Fără
Antidiabetice								
Clorpropamida	47	91-99	24-48/ 50-200	50%	A se evita	A se evita	?	?
Glipizid	4,5-7,0	97	3-7/?	100%	100%	100%	?	?
Gliburid	50	99	1,4-2,9/?	?	A se evita	A se evita	Fără	Fără
Metformin	90-100	Neglijabil	1-5/ prelungit	50%	25%	A se evita	?	?
Rosiglitazona	Hepatic	99	3-4/ neschimbat	100%	100%	100%	100%	?
Hipolipemiante								
Atorvastatin	<2	>98	14/?	?	?	?	?	?
Gemfibrozil	Fără	97-99	7,6/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	?
Simvastatin	<0,5	>95	?	100%	100%	100%	?	?

Clearance creatinină	>80	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	<10
Doza de antibiotic	Doza q24h (mg/kg)				Doza q48h/mg/kg)		
Amikacină/ Kanamicină	15,0	12,0	7,5	4,0	7,5	4,0	3,0
Gentamicină/ Tobramicină	5,1	4,0	3,5	2,5	4,0	3,0	2,0

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Brenner B. M., Rector M. R., *The Kidney*, 8th ed., Saunders Elsevier, 2008.

Covic A. (coord.), *Nefrologie. Principii teoretice şi practice,* Casa Editorială Demiurg, Iaşi, 2011.

Covic A. (coord.), *Hemodializa. Principii teoretice şi practice,* Casa Editorială Demiurg, Iaşi, 2010.

Covic A., Covic M., Segall L., Gusbeth-Tatomir P., *Manual de Nefrologie,* Editura Polirom, Iaşi, 2007.

Davison A., *Oxford Textbook Of Clinical Nephrology*, 3rd ed., Oxford University Press, 2005.

Feehally J., *Comprehensive Clinical Nephrology,* 3rd ed., Mosby Elsevier, 2003.